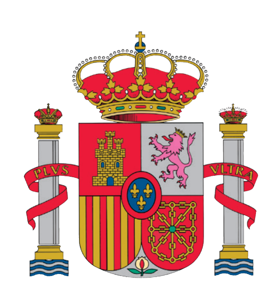




MANUAL DE PROCEDIMIENTOS EN MEDICINA Y CIRUGÍA EXPERIMENTAL

SUBSECRETARÍA DE DEFENSA
INSPECCIÓN GENERAL DE SANIDAD DE LA DEFENSA
SUBINSPECCIÓN GENERAL DE APOYO VETERINARIO

MANUAL DE PROCEDIMIENTOS EN MEDICINA Y CIRUGÍA EXPERIMENTAL



CATÁLOGO GENERAL DE PUBLICACIONES OFICIALES
http://publicacionesoficiales.boe.es/

Edita:





www.bibliotecavirtualdefensa.es

NIPO: 083-13-208-6 (Impresión bajo demanda)

Fecha de edición: diciembre 2013



NIPO: 083-13-209-1 (edición libro-e)
ISBN: 978-84-9781-877-3 (edición libro-e)

ÍNDICE

PRÓLOGO

La experimentación es el elemento básico de la investigación porque es el que ofrece los más altos niveles de evidencia científica. Existen otras herramientas en periodo de perfeccionamiento, pero el desarrollo de modelos in vivo es la modalidad de experimentación que, en la investigación biosanitaria, arroja resultados más útiles. Los resultados obtenidos in vivo en fases previas permiten orientar muchas veces los definitivos ensayos clínicos, que son la verdadera piedra angular de la evidencia en ciencias de la salud y son los que llevan la investigación hacia la formulación de hipótesis definitivas. En este contexto se enmarca habitualmente el uso de animales con fines científicos.

La experimentación animal evidentemente no es el único método de desarrollo de modelos in vivo. Además, muy probablemente irá cediendo progresivamente su terreno a otros métodos. Sin embargo, el uso de animales con fines de investigación ha sido y es una imagen muy visible y una parte muy fructífera de este aspecto de la experimentación. De este campo se benefician fundamentalmente la medicina y la cirugía, tanto en la especie humana como en especies de interés veterinario.

No cabe duda de que la experimentación en animales ha sido epicentro de intensos debates éticos. Gracias a ello, la práctica moderna de esta disciplina cuenta con unos sistemas de autocontrol que garantizan que su práctica sea aceptable por la mayoría de la sociedad, permitiendo así conjugar satisfactoriamente las necesidades científicas y el resto de necesidades humanas.

Efectivamente, en la actualidad la experimentación animal ha sido dotada de un cuerpo de doctrina legal que es sometido a frecuentes revisiones. También cuenta con suficiente conocimiento acumulado como para poder hablar con toda propiedad de una verdadera ciencia y tecnología del animal de laboratorio. Una y otra características se plasman claramente en la práctica. Por un lado, mediante la legislación europea de referencia, transpuesta a la normativa de los países miembros. Por otro lado, mediante la existencia de una sólida red de sociedades y publicaciones científicas que mantienen actualizado el conocimiento obtenido y la adecuación de los procedimientos al estado del arte en cada momento.

Así, la experimentación animal debe ajustarse a la doble exigencia del requisito legal y la idoneidad metodológica. Lógicamente, una y otra exigencias implican la existencia de estructuras que garanticen su cumplimiento. Grosso modo, las administraciones públicas son garantes de la conformidad de los servicios que producen, suministran, alojan, transportan y utilizan animales de experimentación, mientras que ciertos comités científicos (comités éticos de bienestar animal, por ejemplo) son garantes de la conformidad metodológica de los procedimientos realizados.

El libro que hoy prologamos tiene en cuenta todos estos objetivos, expresando a través de un lenguaje claro y sencillo los protocolos y principios actuales de la experimentación utilizando animales de laboratorio, teniendo en cuenta la posibilidad del empleo de medios alternativos. Recoge en su contenido capítulos dedicados al bienestar animal, a la normalización y estandarización de los procedimientos médico-quirúrgicos, al tratamiento y manejo del dolor, a la analgesia y anestesia y a la eutanasia en condiciones éticas. Incluye información importante sobre los modelos animales habituales en experimentación animal y su manejo, requerimientos y mantenimiento de las instalaciones, riesgos laborales en los bioterios e incluso dedica un capítulo completo al diseño metodológico de procedimientos de investigación y a metodología estadística de aplicación en ciencias de la salud, sin olvidar un utilísimo conjunto de tablas con valores de referencia y medidas así como un completo anexo legislativo en el que se recogen de forma compendiada las normas legales de aplicación a la experimentación animal de la Unión Europea, del Estado y de las Comunidades Autónomas.

Por todo ello creo que esta publicación, con vocación de manual, llenará un importante vacío en este campo del conocimiento, suponiendo una importante ayuda para el personal investigador y contribuyendo al empleo de los mejores métodos, para conseguir que nuestro animal de laboratorio además de representar un buen modelo para el experimentador, tenga una vida –y eventualmente una muerte– coherente con los criterios éticos actuales. Espero que disfruten con su lectura.

Luis Hernández Ferrero

General de División Médico
Inspector General de Sanidad de la Defensa

CAPÍTULO 1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA EXPERIMENTACIÓN

INTRODUCCIÓN

En relación con esta disciplina hemos de recordar que de la mano de los hermanos Hunter y en especial de John Hunter se inició la cirugía experimental y también la fisiopatología y la metodología científica en la cirugía, precisamente cuando los profesionales de la salud humana y animal del periodo de la Ilustración subordinan la experiencia sensorial a la razón.

Y es el auge de la cirugía experimental la que hizo posible, en gran parte, el desarrollo científico de la cirugía contemporánea que, a partir de la Segunda Guerra Mundial, modela al cirujano como un biólogo quirúrgico.

Desde que hace ahora más de sesenta años que cesaron las explosiones de artefactos bélicos que habían asolado la humanidad en la Segunda Guerra Mundial, se ha venido produciendo otro tipo de explosión más silenciosa, más continuada, cada vez más perfeccionada y, sobre todo, de signo completamente contrario, es decir, pacífica, tendente a mejorar el bienestar de la población, a procurar la salud, a luchar contra el dolor y la enfermedad; es la explosión de los nuevos medicamentos que ha puesto coto a innumerables patologías, que ha paliado infinitos sufrimientos, que ha prolongado espectacularmente la esperanza de vida (desgraciada e injustamente, mucho más en el mundo industrializado que en el más desfavorecido). Pues bien, ese esplendoroso desarrollo de los fármacos hubiese sido radicalmente imposible sin que el hombre hubiera sido ayudado por otras especies biológicas superiores: sus cercanos parientes, los animales de experimentación, los que en el laboratorio sirven de banco de pruebas para conocer la eficacia terapéutica de las nuevas entidades químicas capaces de reaccionar con estructuras biológicas, modificando beneficiosamente su funcionamiento. Sin la larguísima etapa de la experimentación preclínica, realizada fundamentalmente sobre los sufridos animales de laboratorio, no hubiéramos alcanzado a determinar actividades farmacológicas, a descubrir riesgos de toxicidades, a establecer, por lo tanto, balances beneficio/riesgo, a seguir la trayectoria del fármaco en el organismo, a comprender su mecanismo de acción, y

tantas otras cosas más. En suma, no nos sería lícito el llegar a aplicar esos nuevos productos a la especie humana sin una importante garantía, no absoluta, pero sí de alta probabilidad de éxito.

La experimentación animal del presente tiene una historia muy corta y un pasado muy largo. En la actualidad, se ha abierto un horizonte muy amplio en la investigación pre-clínica, con un camino prometedor y unos resultados muy alentadores y a veces con realidades insospechadas: la experimentación *in vitro* sobre muy diversos materiales biológicos, que van desde cultivos celulares o, mejor, de sutiles cortes titulares, hasta aislamiento de fracciones subcelulares, de moléculas de actividad enzimática o transductora, incluyendo estudios de estructura y función de genes, de ácidos nucleicos y mensajeros... Todo ese nuevo saber que llamamos farmacología molecular, nos informa de los lugares específicos de anclaje de los fármacos, de la complejidad de receptores y canales iónicos, de los efectos sobre el núcleo y su material genético, de los estímulos y modulación de la difusión y diferenciación celular, de la actuación de los factores de crecimiento, de la transmisión de los estímulos, de las variaciones de los potenciales eléctricos y sus consecuencias ética y legales. Claro está, que los susodichos materiales biológicos proceden de animales de experimentación, o de origen humano, proveniente de biopsias, extirpaciones o necropsias), pero el giro que se ha producido en la investigación biológica es copernicano: uno de los más acreditados científicos españoles en materia de estudios *in vitro*, el Profesor José V. Casteló, ha calculado que sacrificando un ratón se puede llegar a obtener hasta 10.000 resultados, cuando antes, para conseguir un solo resultado, era frecuente tener que utilizar varios lotes de animales. Ello no implica que ya no sea necesario el uso de animales vivos para un número, por cierto extensísimo, de pruebas preclínicas en las que siguen siendo imprescindibles, sino que también la calidad de estos y las condiciones de su utilización han cambiado drásticamente.

Los investigadores exigen poblaciones muy homogéneas y de alto nivel sanitario (incluso a veces exentos de gérmenes), lo que se consigue extremando los cuidados en su cría y estabulación, con condiciones ambientales muy estrictas con controles frecuentes de estas y de los propios animales, con dietas específicas, y medicación protocolizada, todo lo cual se halla rigurosamente normalizado y con exigencia de una garantía de calidad; incluso, se ha dado un importante paso adelante al conseguir establecer líneas de animales que ya son en sí modelos experimentales, mediante la obtención de cepas consanguíneas y, sobre todo, de animales transgénicos. Para

conseguir todos estos adelantos, se ha ido avanzando paulatinamente, sin solución de continuidad, no solo en el terreno práctico, sino en el especulativo. La década de los ochenta del pasado siglo ha sido fructífera en este aspecto: constitución de asociaciones de índole nacional para el estudio de las ciencias de animales de laboratorio (en España, la SECAL) e internacional (FELASA, ICLAS), la promulgación de una legislación para protección y buen uso de los animales (BOE núm. 67 18/111/1988), la definición de categorías profesionales del personal relacionado con ellos, la elaboración de programas de información, los cursos para impartirlos, las reuniones, jornadas y congresos, etc. Fruto de lo cual, en esa década se dio a nivel nacional un importante avance, con grandes inversiones para la mejora de las instalaciones que albergan los animales, con muy estricto control de las mismas por personal bien capacitado, con creación de empresas especializadas en la producción de los animales de laboratorio, los cuales son adquiridos por los centros de investigación, que se liberan así de la complicada y excesivamente costosa función de mantener una cría propia; de tal forma, el animal ha alcanzado el estatus de lo que realmente es, un reactivo biológico, que se produce en condiciones de gran homogeneidad, con exigencias y garantía de pureza (calidad) y se comercializa por empresas debidamente homologadas.

En general se puede afirmar que en ese despegue la industria farmacéutica ha ido por delante de otros sectores. Pero antes, entre los sesenta y los setenta, cuando para disponer de animales de cierta calidad era preciso el reproducirlos y criarlos intramuros, esto es, en las instalaciones del propio laboratorio, para atender las necesidades del departamento había que montar, a las afueras de la ciudad, una verdadera granja de animales de experimentación, con colonias de las más diversas especies. Por cierto, que el disponer de animales de laboratorio, en aquellos tiempos, era empresa poco menos que quijotesca; baste recordar que ni existían piensos comercializados para las distintas especies, por lo que la práctica general era que la dieta consistiera en los sobrantes de alimentación humana, a los que se añadían algunas hortalizas. Los más puritanos rechazaban esa práctica y se fabricaban sus piensos a los que agregaban las oportunas vitaminas, empastando luego la mezcla, extendiéndola y recortando una especie de galletas que eran posteriormente desecadas. Luego, cuando se pudo disponer de piensos comercializados en forma de granulados, hubo que diseñar y construir unas tolvas adaptables a las jaulas, para poder administrarlos a los animales. Está claro que en la experimentación preclínica el animal es, hoy día casi podemos decir, ha sido el protagonista, pero evidentemente no

es el único: su complemento científico, su inseparable compañero en el trabajo, su verdadero *partenaire* es el instrumental, el aparato necesario para realizar sobre el ser vivo las mediciones oportunas, registrar las variaciones de sus parámetros fisiológicos, determinar los efectos producidos por el tratamiento y valorarlos cuantitativamente. Como es bien comprensible, gracias al avance espectacular de la tecnología, cada vez más acelerado, también en este aspecto la evolución ha sido abismal. Actualmente el experimentador tiene a su disposición un espectro amplísimo de aparatos de observación, medición y registro, de singular precisión, eficacia y sensibilidad, que le permiten abordar el estudio de parámetros hasta hace poco inaccesibles e, incluso, no previstos, insospechados.

En efecto, hoy es de rutina el uso de complicados polígrafos computarizados, capaces de grabar en papel termosensible o en soporte magnético infinitas variables, gracias a los implementos que «transducen» procesos mecánicos (presión, fuerza, distensión, ventilación, flujo, goteo) en señales eléctricas registradas, medibles, manipulables, comparables entre sí, derivadas, integrales, amén e la obtención y registro de los biopotenciales eléctricos (cardiacos, cerebrales, musculares, celulares, etc.), incluida su visión directa o en diferido de osciloscopios. También el mundo de la imagen ha irrumpido en el laboratorio de experimentación con la aplicación de la endoscopia, la fluximetría, la ecografía, la resonancia magnética nuclear, como técnicas, nada o poco, invasivas. Si bien, a su vez, los métodos invasivos se han perfeccionado hasta el punto de dar acceso, por ejemplo, a extremadamente precisos centros cerebrales para la implantación de electrodos de estimulación o de recolección de señales o de microcánulas, por medio de aparatos de medición estereotáctica. Y, en general, los nuevos materiales y tecnologías han permitido todo tipo de implantes de sondas, catéteres, transductores, aparatos de telemetría, etc. No solo la tecnología ha aportado el complejo y preciso aparataje, sino toda una constelación de metodologías accesorias que facilitan la investigación al experimentador, como son el empleo de trazadores radioisotópicos, de sondas marcadoras por tinción, por historreacción por fluorescencia o luminiscencia, etc. Aunque hemos sido testigos de ese arrollador galope de invenciones, instrumentación de alta tecnología, a veces casi de ficción, para la recolección de datos fisiopatológicos, todavía hemos quedado más asombrados ante el crecimiento del potencial analítico.

Efectivamente, el análisis físico-químico ha dado el mayor y más espléndido de los saltos en lenguaje circense. Diríamos que ha conseguido la perfección en el triple salto mortal, alcanzando unos

límites de sensibilidad, precisión y ¡rapidez! que nunca nadie, ni el más utópico soñador, pudo jamás prever. Después del tímido nacimiento de la cromatografía de papel, vino la secuencia progresiva de la capa fina, de la fase gaseosa, hasta la fase líquida de alta precisión. También la espectroscopia comenzó en la banda visible para pasar a la ultravioleta, a la infrarrojo, a la resonancia de protones, al espectro de masas y al de rayos X; se perfeccionó la medición de fluorescencias, se instauró la luminiscencia, aparecieron las técnicas basadas en reacciones inmunológicas altamente específicas, con detección radioisotópica o enzimática; se generalizó la valoración de sustancias marcadas con radionúcleos, en líquidos biológicos, sin necesidad de separaciones ni extracciones, etc. Todo ello ha constituido una singular ayuda para el experimentador, que debe seguir el discurrir del nuevo principio activo por el organismo, desde su ingreso, su difusión y localización de las vías, lugares y productos de su degradación en metabolitos, a veces más activos o más tóxicos y, por fin, su expulsión del organismo al que entró como un intruso y después de aportar algo beneficioso como un Rey Mago o de producir un desastre como un ladrón, debe desaparecer silenciosamente. Si a todo ello, y mucho más, añadimos la cooperación de la reina de nuestra actual cultura: la informática, con su facilitación de recogida y elaboración de datos, capacidad y rapidez de cálculo, aplicación de estadística, ordenación, tabulación y gratificación de resultados, comprenderemos que, simplemente, el decorado es otro. Lo que sucedió en el otro medio siglo precedente yo no puedo rememorarlo, pero todos sabemos que en el ámbito internacional, pese a los limitados medios de la época, se hicieron descubrimientos trascendentales. Es de justicia recordar como botón de muestra a sir Henry Dale, investigador de la industria farmacéutica, que tras describir a principios de siglo el fenómeno de la «inversión de la acción de la adrenalina» (que abre la hipótesis de la diversidad de «receptores»), y de otros muchos incansables descubrimientos, llega a evidenciar la transmisión química de los impulsos nerviosos, por lo que recibe el Premio Nobel en 1936. Aquellos pioneros demostraron que con pocos medios se puede hacer mucho; ahora que tenemos tantos ¿a dónde se podrá llegar? Tal vez el aumento logarítmico del saber nos lleve, en tiempos venideros, a una situación en la que el científico, en lugar de conocer algo de todo, solo sepa mucho de poco.

El trasplante de órganos en animales se ha venido desarrollando habitualmente en los ambientes médicos, aunque con carácter experimental, para el adiestramiento en nuestras técnicas quirúrgicas y siempre con miras a la aplicación de sus resultados con fines terapéuticos en la especie humana.

Las ciencias veterinarias han conseguido ocupar en este momento, el lugar que les corresponde dentro del campo de la cirugía experimental.

PAPEL QUE CORRESPONDE A LA PROFESIÓN VETERINARIA

De unos años a esta parte, el veterinario ha adquirido un protagonismo esencial en este campo, no solo en la organización, puesta en marcha, control de los bioterios o animalarios de los servicios de experimentación animal (que por ley les corresponden) y que están en los grandes hospitales o centros de investigación, sino también en el desarrollo de las propias investigaciones. Puesto que nadie mejor que el veterinario conoce la fisiología animal aplicable, por ejemplo, a la anestesia de los mismos, o su anatomía, para la mejor valoración de las vías de abordaje a determinados órganos, o de los lechos receptores idóneos para la implantación de los mismos, así como los elementos más adecuados a utilizar para la realización de las anastomosis vasculares o nerviosas. El veterinario domina o conoce la patología para controlar y llevar a buen puerto la experiencia que, por su esencia misma, debe conllevar un posoperatorio tormentoso.

Hoy día, al plantearse cualquier línea de investigación, hay que recurrir a la formación de equipos multidisciplinares. El trasplante de órganos es fuente de múltiples líneas de investigación que, al utilizar modelos experimentales de base quirúrgica, se ven necesitadas de la colaboración directa del veterinario como eslabón fundamental de la cadena investigadora, pues es indudable que los protagonistas de la investigación quirúrgica experimental son los animales, lo que supone que, en tanto no dispongamos de otros recursos y los resultados sigan ofreciendo una impagable ayuda a la humanidad, estará justificada, en cierta medida, su utilización, siempre y cuando la metodología se adapte a las más elementales normas éticas, en el manejo y el trato de los animales y a las normas científicas, en el desarrollo de los protocolos de investigación.

La clásica triada en que se cifraba la actividad asignada por el Comité de Expertos a los Servicios Veterinarios de Salud Pública: zoonosis, higiene de la alimentación y enseñanza especializada, se ha visto incrementada, a partir de la década de 1950, con dos más. Nos referimos al saneamiento ambiental, en el ámbito de su competencia y a la responsabilidad en la producción de animales de laboratorio con garantías de salud.

Ciertamente, la preocupación de los investigadores por disponer de los animales corre pareja con el desarrollo de la biología experi-

mental, según anteriormente hemos señalado, pero hasta la segunda mitad del pasado siglo esta preocupación no adquirió la categoría de disciplina independiente, en la actualidad denominada ciencia y medicina de los animales de laboratorio, incluyendo en su currículo: construcción de animalarios, captura de animales salvajes, selección, cría, estandarización, higiene, epidemiología, patología, vigilancia sanitaria, investigación y enseñanza.

La preocupación, en serio, de la profesión veterinaria por esta especialidad, puede fijarse en 1952, en que la AVMA *(American Veterinary Association)* tomó el acuerdo de designar, dentro de su seno, un comité para que se ocupara, especialmente, de todos los problemas relacionados con los animales de laboratorio. Para un mejor desarrollo de estas actividades fue creado, poco más tarde, el *American Collage of Laboratory Animal Medicine* (ACLAM) que supuso el primer organismo de alta preocupación científica de los veterinarios americanos en esta especialidad. Desde 1960, la medicina de los animales de laboratorio figura como una ciencia interdisciplinaria, que se ocupa del cuidado y biología de estos animales, tanto sanos como enfermos, así como de las experiencias que con ellos se llevan a cabo. Entre las primeras actividades realizadas por ACLAM destacan: la organización de cursos y seminarios en algunas facultades y escuelas veterinarias (universidades de Ohio, Davis y Texas), con el fin de preparar, perfeccionar y adiestrar a los jóvenes veterinarios en esta disciplina. En 1970, más de 700 de estos profesionales trabajaban en EE. UU., a tiempo completo, en centros destinados a la preparación de animales de laboratorio.

En la actualidad, nadie discute la especial responsabilidad de la profesión veterinaria en esta importante parcela de la producción animal y de patología comparada. Señalemos, como más indicativos, algunos de los criterios formulados al respecto. Ya en 1915, en la célebre Clínica Mayo, se estableció la necesidad de contar con una dirección veterinaria, que se encargaría de la instalación del animalario y de la cría, estandarización y vigilancia sanitaria de los animales de referencia.

Un eminente sanitario, el profesor Cohen, ha escrito recientemente: «Desde hace veinticinco años existe una evidente especialización de la medicina veterinaria, que ha sido designada con la denominación de medicina de los animales de laboratorio». Para este investigador, los graduados veterinarios cuentan con una importante base de conocimientos relativos a la selección, reproducción, estandarización de características genéticas, control de los factores

ecológicos, alimentación, etología, diagnóstico y prevención de las enfermedades, que los capacita para poder adquirir una auténtica especialización en este importante campo de la biología.

Para el profesor Held, Director de los Servicios de Investigación en el Instituto Nacional de Sanidad de Bethesda, Meryland, de EE. UU. «por su naturaleza y preparación básica, los veterinarios, con entrenamiento y experiencia, son los más idóneos para solucionar los problemas relacionados con la producción y el uso de los animales de laboratorio». Y aún es más taxativo en sus juicios el profesor Ingle, cuando escribe: «pretender que puedan mantenerse populosas colonias de animales de laboratorio sin que un veterinario se responsabilice de esta misión, es tan insensato como tratar de que funcione un hospital sin contar con un médico que lo dirija».

MEDICINA Y CIRUGÍA EXPERIMENTAL. BREVE RECUERDO SOBRE SU EVOLUCIÓN

Desde la antigüedad se ha realizado experimentación animal, aunque esta práctica de entonces no es por entero superponible a lo que hoy es, pues muchos procederes han cambiado lógicamente desde estos lejanos tiempos. Hay testimonios que nos señalan su desarrollo en la antigua Babilonia, Grecia y Roma. Posteriormente, en la Edad Media, la experimentación animal retrocedió, al igual que el desarrollo científico. En el renacimiento, ese brillante periodo correspondiente a los siglos XV y XVI europeos, caracterizado entre otras cosas por un renovado impulso a las humanidades, las artes, etc., retorna también la utilización de los animales para ayudar a descubrir los misterios de la vida.

El médico y naturalista holandés Reinier de Graf (1641-1673), que desarrolló en 1662 una técnica que permitía derivar en el perro vivo el páncreas y la bilis para experimentar, intentó demostrar lo afirmado por su maestro Franciscus Sylvius (1614-1672, que el páncreas, lo mismo que las glándulas salivales, secretan un jugo agrio, y para ello introdujo un pequeño tubo acabado en una ampolla, en el recto. El cuello de la botella lo cose al abdomen del perro y así la botella cuelga libremente hacia abajo, recogiendo los jugos gástricos. Según de Graf, estos ácidos analizados tenían un sabor variable, de ácido a salado, y «se componían de una mezcla de aguas saladas y ácidas que se refuerzan mediante glucosas». Igualmente analizó la bilis y dedujo que es alcalina y que se combina con los ácidos del páncreas y produce efervescencia.

El físico inglés Robert Boyle (1627-1691) también experimenta con animales, investigando sobre la presión neumática y el vacío, demostrando que los animales morían en una cámara de la que se había extraído el aire por medio de una bomba.

En el año 1726 el investigador inglés Stephen Hales (1677-1761) mide por primera vez y en un animal la presión sanguínea. Sus primeros experimentos en perros los verificó en 1706 en Cambridge. Su experimento sobre la presión sanguínea lo realizó en una yegua, en la cual midió con un tubo elevador de vidrio conectado a un tubo de latón y a la carótida de la yegua amarrada, la presión sanguínea, De vez en cuando, dejaba que saliese un poco de sangre y volvía a determinar la presión sanguínea, continuando hasta la muerte del animal. La pérdida de sangre se refleja en las oscilaciones de la presión por los aumentos y descensos de la columna de sangre.

Otra figura histórica que destacó en la orientación científica de la cirugía fue John Hunter (1728-1793), nacido en Lanarkshire (Escocia), uno de los más grandes cirujanos que bajo su dirección avanzó preferentemente la cirugía y también la anatomía y biología.

Desde 1748 trabajó con su hermano William como ayudante de disecciones durante 11 años. Más tarde ingresó en el ejército como cirujano y entre 1760 y 1763 sirvió en las campañas de Belle-Isle, en la costa francesa y en Portugal en la Guerra de los Siete Años. En su estancia en el ejército se familiarizó con las heridas por arma de fuego.

Dio a conocer las ramificaciones del nervio olfatorio de la mucosa nasal, la circulación arterial del útero grávido, los conductos lacrimales y observó en el ciervo que la ligadura de la carótida era compensada por la generación de vasos colaterales, lo que le valió para su técnica de ligadura de los aneurismas (1789). Este procedimiento salvó innumerables miembros y vidas.

También realizó observaciones sobre anatomía y numerosos experimentos realizados en toda clase de animales. Para ello, creó un animalario en su casa de las afueras de Londres, concretamente en Earl's Court. Por esta actividad experimental es universalmente recordado y admirado, iniciando la cirugía como una disciplina científica. John Hunter ha pasado a la historia por su contribución a la cirugía experimental.

El fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878), publicó en París una obra fundamental para la investigación de la medicina científica,

titulada *Introducción a la Medicina Experimental* (1865).En ella da a conocer los métodos idóneos para incrementar la exactitud de los conocimientos médicos. Esta obra se consideró como la «biblia» de la medicina experimental, estableciendo con ella las bases de la experimentación biológica. Una idea de impacto, que ha tenido esta concepción de la experimentación en el mundo de las ideas, nos da la opinión que la citada obra de Claude Bernard merece al filósofo Henri Bergson, quien comparará el libro de Claude Bernard al *Discurso del Método* de Descartes en cuanto a su aportación al progreso del pensamiento científico.

Bernard era un convencido de que solamente la investigación experimental y práctica puede ofrecer un camino válido. En 1848 demostró cómo el hígado de un animal alimentado solo de carne, contiene también azúcar. En el año 1850 demuestra el aumento del nivel de azúcar en sangre, al hacer una punción en la prolongación de la espina dorsal, y un año después comprueba la existencia del centro vasomotor. En la prolongación de la médula espinal. En 1852 y 1853 hizo una dilatación vascular, verificando la separación del nervio simpático. Años después, en 1855, descubre que la secreción del páncreas disuelve la grasa y la albúmina. No se debe olvidar que la medicina se hizo experimental y, por lo tanto, científicamente solvente, de la mano de Claude Bernard en Europa y que durante la segunda mitad del siglo XIX y hasta bien entrado el XX, eran los cirujanos norteamericanos lo que peregrinaban a Viena, Berlín, Londres, Edimburgo, París o Múnich, lugares donde se creaba la cirugía moderna.

El primer laboratorio de cirugía experimental no se creó en los EE. UU. sino en la clínica quirúrgica de Billroth en Viena. Los primeros y fundamentales experimentos de trasplantes de órganos los realizó Alexis Carrel en Lyon, no en Nueva York, donde habrá de terminar sus días de investigador en la Fundación Rockefeller. En 1902 Alexis Carrel ideó la primera técnica de anastomosis vascular, para poder llevar a cabo sus experimentos de trasplantes de órganos en animales. Años después, esta técnica y perfeccionamientos derivados de sus principios, hacen posible que los cirujanos abordaran el tratamiento de los traumatismos y enfermedades de los vasos seguridad, dando origen a la cirugía vascular.

En el año 1876 el Parlamento británico aprobó la primera ley del mundo que regula la experimentación con animales; constituyó un antecedente para los demás países. Años después, en 1855, se aprobó en Prusia una legislación similar.

Con anterioridad a la segunda mitad del siglo XIX, los escasos experimentos con animales llaman poco la atención, puesto que se llevan a cabo en el ambiente privado de los científicos y los considerandos morales sobre la experimentación, no tienen mayor significancia que el posible daño infligido a los animales. Pero en la segunda mitad del siglo XIX, los trabajos experimentales se multiplican. Se instalan laboratorios para experimentación, a los que se denominan «cámaras de tortura de la ciencia» por aquellos que se movilizan en defensa de los animales y reclaman una normativa legal que regule la experimentación con aquellos.

En Inglaterra la periodista Frances Cobbe (1822-1904), destacó como líder de un movimiento contra los experimentos en animales vivos.

Ferdinand Sauerbrüch (1875-1951) demostró en el XXXIII Congreso de la Sociedad Alemana de Cirugía de Berlín, el procedimiento de presión diferencial desarrollado por él en operaciones de pulmón, mediante la cámara de baja presión inventada por él mismo y que impide el colapso de los pulmones al abrir el tórax. Para los primeros experimentos, construyó una cámara de cristal, con aberturas provistas de manguitos de goma, dos para los brazos del cirujano y una para la cabeza del paciente, que así quedaba fuera de la cámara y respiraba aire normal. En fechas siguientes Sauerbrüch verificó 78 operaciones con éxito, en animales.

En el año 1909, en España se verifican estudios experimentales sobre la diabetes por A. Pi y Suñer (1879-1965) y R. Turró (1845-1926), que publican con el título de la «diabetes experimental y el régimen de los diabéticos», dando a conocer los mecanismos de regulación de la glucemia, fijando las defensas del organismo ante la agresión externa.

Las unidades experimentales en investigación médica cumplen principalmente la misión de poner a disposición del investigador modelos experimentales, aunque no debe olvidarse que no todos estos modelos que se pueden utilizar en investigación son, necesariamente, experiencias sobre animales vivos. El acercamiento de las unidades de experimentación a los hospitales favorece la imprescindible simbiosis de la clínica con la experimentación en la investigación biomédica.

Hemos de recordar que Alemania ha adoptado recientemente la creación de poderosas unidades de cirugía experimental en todas sus universidades.

Se ha de tener presente que la investigación, y más aún la investigación animal, es cara. Necesita cuantiosas inversiones en infraestructura, personal, materiales, documentación, construcciones y mantenimiento de un moderno laboratorio, biblioteca, videoteca y hemeroteca con su bioterio y personal auxiliar cualificado. En la actualidad, las dificultades económicas y la progresiva restricción de ayudas por las instituciones estatales y privadas, son un serio problema. Pero ante esta situación debemos recordar lo siguiente: el ingenio del hombre siempre ha conseguido dominar, a la larga, las situaciones más adversas; eso esperamos fervientemente, en beneficio del futuro de la investigación en medicina y cirugía experimental.

ÉTICA Y EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

La pregunta ¿es ético o moralmente admisible desarrollar investigación biomédica utilizando animales? puede tener contradictorias contestaciones. Siglos atrás, ni tan siquiera esta pregunta se hubiera planteado. Hombres, animales y plantas forman parte de un ecosistema como conjunto de elementos que se interrelacionan entre sí para constituir una entidad unitaria. Sería muy problemático y posiblemente catastrófico el variar este conjunto de equilibrios, por lo que solo sería deseable que el comportamiento de la especie humana fuera dentro de los límites que se sobrentiende como trato «humanitario».

UTILIZACIÓN DE LOS ANIMALES POR LA ESPECIE HUMANA

Los animales, desde el comienzo de los tiempos, han servido a la especie humana como aporte energético y de principios inmediatos, al constituir parte de su alimento. El empleo de su carne, una vez sacrificados, constituye el mayor aporte proteico y graso en la ingesta alimenticia. Sin embargo, un método menos cruento de aprovechamiento como alimento es la utilización de sus productos, tales como la leche, procedentes de las hembras de los mamíferos, en especial los óvidos y bóvidos y los huevos de las aves. Por otro lado, los animales han proporcionado el medio de abrigo para la especie humana, ya aportando su piel o productos derivados de la misma, como pudiera ser la lana.

La primera alternativa tiene en el medio actual numerosos colectivos detractores, al considerar reprobable este uso, incluso admitiendo que especies animales deben su supervivencia a su utilización. El tercer empleo de los animales por parte del hombre, corresponde al trabajo, ya sea como medio de montura o como arrastre para el

desplazamiento de los hombres o carga. En numerosas ocasiones se han utilizado como tracción animal para labores agrícolas, al arrastrar utensilios empleados en tareas agrícolas. Este empleo ha caído en desuso en el mundo industrializado, al ser desplazado el animal por máquinas que realizan el trabajo con una mayor eficacia y rentabilidad. En el campo del trabajo, determinadas especies animales se han empleado para trabajos especiales, como es el caso del perro, que ha contribuido a misiones de vigilancia, guarda, guía y otras más específicas, como la detección de droga o búsqueda de seres humanos en las catástrofes.

Han sido utilizados en la guerra, llegando a crearse un tipo especial de ejército por el empleo de una especie animal, como es el caballo. A este empleo se han de añadir los perros y elefantes, entre otras especies.

Por otro lado, casi todas las culturas han mostrado los animales con funciones de compañía. El perro y el gato han sido los que en este capítulo han mostrado la atención del ser humano, aunque la misma ha sido compartida por otras especies como las aves, u otras de uso más infrecuente, lo que confiere al animal cierto grado de esclavitud o coartación relativa de su libertad.

La utilización de los animales para la ampliación del conocimiento de los seres vivos, es antigua, pero no siempre admitida por considerar que existían diferencias biológicas con la del ser humano. Estudios anatómicos y fisiológicos han sido los más desarrollados. Sin embargo, ha sido en el presente siglo y más concretamente en las últimas décadas, cuando más se ha generalizado la utilización del animal de laboratorio. La necesidad de contrastar los efectos de determinadas substancias, delimitar las dosis adecuadas y prevenir efectos teratológicos o toxicológicos, son los que los han hecho imprescindibles e insustituibles.

Algunos de los pioneros que utilizaron a los animales en forma científica en el curso de la historia son: Alcmeon de Crotona, quien disecó animales para describir los nervios ópticos, las trompas de Eustaquio y distinguió entre venas y arterias. Filolao de Tarante observó el descenso de temperatura en todos los animales moribundos, Gerónimo Fabricio estudió la anatomía comparada, Hipócrates estudió la embriología con huevos de los rumiantes y realizó una miriada de observaciones en muchas especies de animales terrestres y cetáceos, Herófilo y Erasístrato realizaron autopsias en animales. Las contribuciones de Galeno dentro del campo de la anatomía, es-

tuvieron basadas principalmente, en disecciones de animales, Andrés Vesalio tuvo una precoz pasión por la disección de animales, Bartolomé Eustachio realizó estudios de anatomía comparada, William Harvey realizó disecciones en ranas, ratones, pájaros, perros, cerdos, etc. Pasteur provocó la rabia artificialmente en perros y estudió el cólera en las gallinas (considerado por muchos como el fundador de los bioterios). Roberto Hooke trabajó sobre la fisiología respiratoria de los perros, Antonio Van Leewenhoek observó la circulación en los capilares de la cola del renacuajo, Claudio Bernard estudió el metabolismo de la glucosa en los perros, Iván Petróvich Pavlov estudió los reflejos condicionados en el perro, por mencionar algunas de las muchas investigaciones e investigadores que han utilizado a los animales en forma experimental a lo largo de la historia de la medicina, con la finalidad de comprender la anatomía, la fisiología, la fisiopatología, etc. Las referencias más antiguas que se tienen sobre la experimentación en animales, se encuentran en los escritos de los médicos y fisiólogos griegos de los siglos IV y III a.C. Por lo tanto, es invaluable el papel que han jugado los animales en las ciencias biomédicas ya que la medicina empieza a crecer con el estudio y práctica en animales, así como la utilización de animales de experimentación en medicina veterinaria, zootecnia y otras áreas afines.

Aunque parece que está claro el inicio de la experimentación animal de una manera científica, tal y como se entiende la misma en la actualidad, en el siglo XIX en Francia, por François Magendie y Claude Bernard, se presenta tremendamente confusa la utilización de animales a lo largo de la historia con fines estrictamente biomédicos, o para ampliar el conocimiento biológico o poder dar soluciones a problemas médicos. Sin embargo, se conocen hechos desde el punto de vista histórico que señalan esta utilización desde tiempos remotos. Así, Erisistrato y Aristóteles, en los siglos III y IV antes de Cristo, lo reflejan en sus escritos médicos. Galeno, posteriormente, en los años 130 a 200 después de Cristo realizó disecciones en el cerdo, en monos y otras especies. Posteriormente, no fue hasta el siglo XVI, donde se realizaron otras aportaciones científicas en animales. Andreas Vesalius, fundador de la anatomía moderna, utilizó animales en las disecciones anatómicas. En 1628 William Harvey publicó sus descubrimientos en animales sobre el corazón y la circulación de la sangre. En el siglo XVIII, Edgard Jenner, realizó sus investigaciones en animales sobre la protección contra la viruela. En el siglo XIX y coincidiendo con la utilización de animales de una forma científica por François Magendie y Claude Bernard, aparecieron las primeras críticas a las prácticas viviseccionistas en

Inglaterra y en Estados Unidos. Es en la primera mitad del siglo XIX cuando se constituye en Inglaterra la primera Sociedad para revenir la crueldad en la utilización de los animales en investigación. En este siglo existieron numerosas contribuciones a la ciencia soportadas en experimentación animal. Entre ellas están los descubrimientos de Louis Pasteur sobre la prevención de determinadas enfermedades, como la rabia o el ántrax, los de Fred L. Kilbourne, sobre la transmisión de la piroplasmosis en las garrapatas al ganado bovino, los de Robert Koch sobre la tuberculosis, los de Calmette y Guerín, sobre la prevención de esta misma enfermedad y los estudios sobre la salmonelosis, de Daniel E. Salmon.

Si importante fueron las aportaciones en el siglo XIX, las del siglo XX han resultado claves en el diagnóstico y control de muchas enfermedades. Podríamos destacar las aportaciones de Ellerman y Bang en 1908 y las de Francis P. Rous en 1911, sobre el desarrollo de enfermedades neoplásticas por virus animales, las de Frederick G. Banting y Charles H. Best en 1921, sobre diabetes, experimentos realizados en perros, los de W. J. Hadlow en 1959 sobre determinadas enfermedades encefálicas, los de Shymway en la década de 1960 sobre trasplante cardiaco, en la de 1970 de Starlz sobre trasplante hepático.

JUSTIFICACIÓN DE LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

La justificación de la existencia de la experimentación animal, se basa en la necesidad de contrastar y validar la droga, fármaco o procedimiento antes de la utilización en la especie humana, para poder detectar todo efecto indeseable, tales como los toxicológicos, teratológicos, a la vez que poder dilucidar otra información como dosis, farmacocinética, farmacodinamia, efectos secundarios y contraindicaciones, de un sinfín de datos necesarios para la obtención de un mayor rendimiento en su aplicación. Además de los fines anteriormente expuestos, el uso del animal de laboratorio se cimentaría en el conocimiento científico de las diferentes especies animales, posibilitando hacer una extrapolación a la especie humana. A esto habría que añadir el uso, desde el punto de vista de la enseñanza, para adquirir práctica y adiestramiento en determinadas técnicas, aunque este último empleo es aún más controvertido.

Es totalmente inadmisible en el momento actual el empleo de individuos de la especie humana con estos fines de investigación, aunque existan antecedentes históricos, a no ser en los casos marcados en la actual legislación y en unas condiciones muy especiales.

La propia Declaración de Helsinki, ratificada en Tokio, que regula la investigación en seres humanos, ya marca la necesidad de una etapa previa en experimentación animal. De la misma manera se muestra el Código Gerontológico, por lo menos el español.

EL PROBLEMA DE LA CATEGORIZACIÓN DE LAS ESPECIES

Es de todos conocido que determinadas especies animales, tales como el perro y el gato, tienen un mayor aprecio social al formar parte, durante más tiempo, del grupo de animales de compañía. Por otra parte, aquellas especies animales que tienen una aparente proximidad a la especie humana, aunque paradójicamente son las que pudieran aportar una mejor información, tales como los primates, también presentan dificultades desde el punto de vista ético, para su empleo. Sin embargo otras, como los roedores, precisamente por ser animales rechazados o temidos, parece que presentan menos defensores en evitar su empleo, aunque si bien cono un conocimiento profundo de los mismos, apreciaríamos sus cualidades incluido su grado de inteligencia.

Los animales domésticos, sobre todo los empleados en el consumo alimenticio, por razones obvias, el aprecio que se tiene de los mismos es escaso y pueden ser considerados como admisibles si realmente es apropiado su uso.

EL RECHAZO DE LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Se está viviendo en el momento actual una época de cuestionamiento de una serie de principios básicos, desde el punto de vista social, que en otros tiempos se han mantenido como dogmáticos y ni tan siquiera hubieran sido considerados. Quizá este es el caso de la experimentación animal. El aprecio por los animales, en otros tiempos, tenía un carácter personal pero nunca generalizado a ninguna especie en concreto, a no ser por criterios mágico-religiosos, como es el caso de las vacas sagradas de la India. Sin embargo, en la época en que vivimos, determinados colectivos realizan una defensa a ultranza de los animales y rechazan su empleo en su servicio para el hombre. El contraste está en que la sociedad demanda a la propia sociedad altos niveles de bienestar, en capítulos como la salud, vivienda, protección social y comida, y sin embargo no se quiere contribuir en su obtención. Por una parte, se rechaza de plano la experimentación animal, criticando duramente a las instituciones o gobiernos que la mantienen y a veces reaccionando de forma violenta con agresiones físicas a investigadores, destruyendo

laboratorios; pero se oyen pocas voces renunciando a los avances y logros obtenidos con estas prácticas. Se siguen utilizando por estas personas preparados o productos contrastados en experimentación animal y se acepta la aplicación de avances de medios tecnológicos sustentados en investigación con animales. Cuando el sistema de validación fracasa por algún motivo, se exigen responsabilidades a aquellos a los que se ha atacado, demandando una mayor seguridad, cuyos procedimientos, a veces, se han obstaculizado o impedido. Cuando la vida de un ser querido peligra, se olvidan ideales y se reclama cualquier remedio, sin reparar el origen o los medios desarrollados para conseguirlos, en cuanto que los principios no cuentan, solo los resultados.

NORMATIVAS Y LEYES SOBRE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Las normativas y legislaciones que se han promulgado a lo largo de la historia, han tenido de forma general dos intencionalidades: una ética y otra científica. La finalidad ética ha sido encaminada a preservar s los animales de todo uso cruel, evitando el maltrato de los animales. La finalidad científica se ha dirigido, sobre todo, a que con una buena utilización del animal de laboratorio, la investigación desarrollada reuniera altos niveles de calidad y rigor.

La denominada *Cruelity to Animals Act* se redactó en Inglaterra en 1875 y posteriormente fue modificada y ampliada, y es considerada como la más antigua del mundo y responde fundamentalmente a criterios éticos, lo mismo que la *Ethical Principies and Guidelines for Scientific Experiments on Animals,* promulgada en Suiza con el fin de lograr abolir la experimentación animal de este país.

En 1966 se redactó en Estados Unidos la denominada *Animal Welfare Act,* que tiene un carácter mixto, ético y científico y las indicaciones de sus normativas han sido ampliadas con los *Principies for Use of Animals* y la *Guide for the Care and of Laboratory Animals,* por los *Nationals Institutes of Health* y de obligado cumplimiento por los investigadores financiados por este organismo.

Las *Good Laboratory Practice* promulgadas en Estados Unidos en 1978, tienen un carácter más bien científico y son de obligado cumplimiento por parte de la *Food and Drug Administration* en este país y que han sido adoptadas posteriormente por otros países como Inglaterra o Canadá.

En el campo de las recomendaciones, están las emitidas por el Council for Internacional Organizations of Medical Sciences. de-

pendientes de la Organización Mundial de la Salud y de la UNESCO, de los que los *International Guiding Principies for Biomedical Research Involving Animals*, han sido aceptados por numerosos investigadores.

Un documento que ha contribuido a la unificación de criterios sobre experimentación animal, lo ha constituido la *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and other Scientific Purposes,* elaborada por el Consejo de Europa. De esta manera se ha publicado en fecha 24 de noviembre de 1986, una directiva relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros, respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

En fecha 14 de marzo de 1088, se publica en España el Real Decreto 223/1988, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Posteriormente en España se dicta el instrumento de Ratificación del Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos, en fecha 2 de agosto de 1989.

RACIONALIZACIÓN DEL EMPLEO DE LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Después de lo anteriormente expuesto, pensamos que con los principios éticos y morales de la sociedad actual se puede admitir la experimentación animal como una necesidad imprescindible, pero que, sin embargo, se puede realizar en unas condiciones de seriedad y rigor científico que eviten todas aquellas prácticas y experiencias innecesarias, y que cuando se practiquen, se realicen sin causar ningún sufrimiento o dolor al animal. Es preciso en muchas ocasiones, por parte de los que realizan experimentación animal, efectuar experimentos ya realizados, sin valor o innecesarios. Por otro lado, disponer de una información precisa del animal a utilizar, a la vez de la infraestructura y medios para poder llevar a cabo con garantía los experimentos, debe ser condición inexcusable antes de iniciar cualquier investigación. Capítulo interesante es el de ajustar el denominado tamaño de la muestra, decidir el número de animales mínimo que permite obtener resultados fiables, con objeto de emplear el número de animales estrictamente imprescindibles. Nosotros pensamos que deberá existir en nuestro país los programas normativos y formativos que permitan adquirir los conocimientos

necesarios a todo investigador, previamente antes de empezar cualquier trabajo de investigación. Además, el conocer las normativas y legislación al respecto, también se puede considerar de obligado cumplimiento.

CIRUGÍA EXPERIMENTAL Y DOCENCIA

Desde el punto de vista de la enseñanza de la cirugía, creemos que el Departamento de Cirugía Experimental cumple en estos momentos una valiosa e insustituible misión en la docencia de la especialidad.

Bichat afirmaba que la cirugía era la aplicación metódica de la mano del cirujano para producir efecto saludable en la región que actuaba y la cirugía, como su etimología indica, es ciencia y arte manual, puesto que existe una cultura de la mano y del hacer indispensable al cirujano, de modo que como dice **Caba** «si el conocer y el saber se dan en la mente o inteligencia, lo más alto y noble del hacer material viene de la mano, y el hacer es el complemento del conocer y el saber».

Tradicionalmente, la enseñanza de la técnica quirúrgica se realizaba en contacto estrecho con el profesor correspondiente, en un escalonamiento que podríamos cifrar en tres palabras: **«ver – ayudar – ejecutar».**

Aún en los casos en que el profesor sea un auténtico maestro que junto con la demostración de las técnicas quirúrgicas efectúe las explicaciones pertinentes, respondiendo científicamente a las preguntas de sus alumnos en torno a la técnica de que se trate; así como aún dando también por supuesto que un alumno nunca debe realizar por primera vez una técnica determinada sin que su primer ayudante sea el propio profesor o, al menos, un individuo con mayor grado de capacitación, que esté dispuesto a dirigir la actuación del novel, resolver sus dudas y corregir los posible errores, **la enseñanza tropieza siempre** con un difícil momento para profesor y alumno.

La primera vez

Al decir **«la primera vez»** queremos referirnos a ese momento en que el alumno va a debutar, ejecutando personalmente una técnica determinada en un ser humano. Creemos que si unimos a la inexperiencia del cirujano en formación la situación psicológica del momento, el respeto que pueda imponer la presencia del profesor

e incluso el miedo a posibles consecuencias de una técnica desafortunada, no hemos situado a dicho alumno en el ambiente adecuado para que desarrolle una técnica por vez primera y correctamente.

A todo esto, es imperioso añadir la responsabilidad moral del profesor, al exponer un ser humano a los posibles errores de un médico en formación. Es preciso formar cirujanos pero ello no conlleva la justificación de hacer correr riesgos innecesarios a los enfermos.

Por todo lo comentado hasta ahora, creemos imprescindible que a la anterior trilogía de la docencia quirúrgica que se constituía en: **«ver – ayudar – ejecutar»,** se le añada hoy inexcusablemente un nuevo componente: la cirugía experimental, formando así una lógica cadena: **«ver – ayudar – ejecutar en animales – ejecutar en el ser humano»,** cuyos cuatro punto básicos no son forzosamente correlativos en el tiempo, sino que pueden perfectamente imbricarse mutuamente de manera que el mismo profesor es quien, después de ejecutar una técnica en el ser humano, puede volver al animal para realizarla de una forma más didáctica, posibilitando al alumno para conocer mejor los riesgos y dificultades de la misma.

Wangensteen: «El principal papel de un profesor es el de intentar crear una atmósfera amistosa para el estudio».

De esta forma creemos que la cirugía experimental tiene tres vertientes fundamentales para aplicar a la docencia:

1.ª La enseñanza de la anatomía y fisiología comparadas.
2.ª La ejecución de técnicas habituales.
3.ª El aprendizaje de técnicas extraordinarias.

Respecto al primer punto, creemos que el animal de experimentación permite al alumno -a pesar de las diferencias anatómicas-, conocer mejor la anatomía y practicar disecciones en vivo (con las dificultades lógicas) que complementen su formación anatómica con la simultánea disección de cadáveres. Es preciso recordar que la disección en cadáveres de seres humanos –con ser imprescindible para el estudio de la anatomía– se realiza en forma muy distinta a la práctica quirúrgica habitual, ya que allí no hay vasos que sangran, ni dificultades de campo operatorio, ni fenómenos anestésicos que inciden en la técnica quirúrgica, etc., y todo ello permite que la disección en animales vivos complete, de una forma casi perfecta, la adquisición de habilidad manual y formación anatómica por parte del futuro cirujano.

Además, en el campo de la fisiología el alumno de cirugía puede realizar la práctica de experimentos clásicos que le permiten adquirir una formación práctica con convicción personal –como es la que se adquiere por propia experiencia– sobre los fenómenos fisiológicos en los que basará sus futuras técnicas terapéuticas quirúrgicas: secciones nerviosas, reacciones del tubo digestivo, creación de fístulas, supresión o modificación del riego sanguíneo en alguna zona u órgano, etc.

Actualmente todo cirujano que combina ciencia y tecnología piensa en el trasplante de tejidos, que requiere un ataque interdisciplinario en el cual han de intervenir básicamente, bioquímica, inmunología, microbiología y farmacología.

Desde el punto de vista del aprendizaje de técnicas habituales, la cirugía experimental permite realizarlas cuantas veces sea preciso para que en el momento de efectuarlas **«por primera vez»** en un ser humano, la mecánica de la técnica quirúrgica -ya que no la responsabilidad moral, que es ineludible–, sea lo más rutinaria posible. Además, la cirugía en animales permite demostrar detalles de la técnica cuya realización, en un enfermo, conlleva riesgos innecesarios para este, como es la disección de grandes vasos y nervios a la zona de actuación quirúrgica.

En cirugía cada intervención es un experimento, como decía Leriche, pero para que sea así, exige la estricta aplicación de un método de verificación que determine las condiciones y resultados de la experiencia.

Por último creemos, con **Pope,** que la cirugía en animales es fundamental para realizar aquellas técnicas complejas y poco frecuentes en la cirugía habitual, que probablemente el alumno no va a realizar personalmente durante su periodo de formación y que, incluso, es posible no realice más allá de media docena de veces en su vida de cirujano, pero que ello no es nunca razón para que esas pocas veces tomen carácter de experiencias primarias el día que las realice. Sirvan como ejemplo las duodenopancreatectomías, las suturas y anastomosis de los grandes vasos, el tratamiento de heridas múltiples y complicadas de vísceras fundamentales (tan frecuentes en nuestro medio militar), las hepatectomías regladas y las urgentes, etc.

Por todo lo expuesto creemos que en el futuro de nuestro hospital, la cirugía en animales no debe tomarse solo como un medio

de experimentación o investigación, sino también y muy especialmente, como un arsenal imprescindible para formación de nuestros cirujanos, a los que no será exigible una seguridad absoluta en todo tipo de técnicas, pues tal vez a lo largo de su periodo de formación, algunas de ellas solo las habrán realizado esporádicamente, pero lo que sí es exigible –y en nuestra mano de profesores está el ponerlo en práctica–, es un nivel de realizaciones técnicas en animales que nos den la mayor garantía (término siempre relativo en medicina), de que su cerebro y sus manos tengan los conocimientos y la habilidad necesarias para ejercer la cirugía con profesionalidad y ética.

El mejor campo de entrenamiento para buenos cirujanos es el perro de laboratorio.

Cuando una persona puede operar con seguridad a un perro, está en circunstancias de ser dejado libre en el quirófano.

El **cómo** de las intervenciones se aprende de preferencias en el laboratorio. El **cuándo** y el **porqué** son lecciones que solo se aprenden a base de contacto prolongado con las salas de hospital.

El cirujano en activo debe tratar de disminuir la morbilidad y mortalidad en operaciones corrientes, así como extender su campo de atención a regiones menos exploradas para que no proliferen nuevas subespecialidades.

Termino con las palabras de **Wangesteen:**

«De la misma manera que la vida de una padre continua en su hijo, la vida de un maestro prosigue en sus alumnos. Como un padre se esfuerza en tener un hijo cuyos éxitos apaguen los propios, también el maestro alcanza una satisfacción muy grande con los de su hijo del estudio, de cuyo entrenamiento fue responsable, en parte».

EL USO Y PRODUCCIÓN DE MODELOS ANIMALES EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA BIOMÉDICA

La producción continua de modelos animales para utilizarlos en la investigación científica biomédica es importante para tener un seguimiento óptimo en las investigaciones, así como facilitar la replicabilidad del estudio en cuestión. El estudio de este uso y producción, se puede dividir en tres partes: antecedentes, en donde se mencionan algunos de los investigadores que han utilizado a los animales en estudio de la anatomía y fisiología, forma experimental

en el curso de la historia; bioterios, se hace mención del funcionamiento óptimo de los bioterios en la actualidad y la participación del veterinario; modelos biomédicos, se describen algunos de los modelos animales que se utilizan actualmente en el campo de la investigación biomédica, así como las alternativas más viables para sustituir la experimentación en animales.

El hombre, al sacrificar a los animales para su consumo, probablemente se cuestionó qué función tenían determinadas vísceras y así, aunque informalmente, empieza a nacer el estudio de la anatomía y fisiología.

La terapéutica primitiva se basaba principalmente en analogías, así como los colores u olores de las plantas y animales; por ejemplo, cuando un hombre presentaba un caso de ictericia, se buscaría una sustancia animal o vegetal de color amarillo para atacar dicha patología. Es importante señalar que muchos fármacos, en la actualidad, son productos derivados de plantas y animales.

Tal vez de esta forma, el hombre fue aceptando el estudio en los animales y así empieza a investigar con estos, debido a que en muchas culturas estaba prohibido el utilizar cadáveres humanos.

En la investigación biomédica se ha reconocido, durante mucho tiempo, la importancia del uso de los animales, principalmente en el estudio de la fisiología, patología, terapéutica y farmacología. Uno de los factores más importantes en el desarrollo de la medicina ha sido el uso de los animales en la experimentación científica. Quizá la primera aproximación que tiene el hombre a los animales, desde el punto de vista observacional, es cuando los domestica y así comienza el acercamiento, creando algún tipo de analogías imita lo que había observado en ellos al lamerse mutuamente las heridas, al quitarse los parásitos con las garras o los dientes, al purgarse con el pasto, etc. El hombre empieza a crear instrumentos basados en los medios animales.

BIOTERIOS

En la actualidad se cuenta con bioterios, que son instalaciones especializadas en donde se llevan a cabo la reproducción y mantenimiento de los animales de laboratorio. Es importante señalar que, según la investigación, será el modelo animal a utilizar y que los bioterios están acondicionados para alojar a la especie animal que la investigación demande. Los servicios que presta un bioterio son producción de animales de laboratorio, docencia a varios niveles,

investigación científica en ciencia y medicina de los animales de laboratorio e investigación científica en las diferentes ramas de la biología experimental. La investigación científica demanda animales de laboratorio sanos, con una definición genética y un medio ambiente controlado, para que los resultados obtenidos a través de ellos sean válidos y reproducibles. El responsable del bioterio deberá ser un veterinario que esté capacitado en la realización de proyectos científicos, y deberá tener en cuenta la procedencia de los animales, verificará diariamente el estado de salud de los que se encuentran sujetos a la investigación, así como los que están en crecimiento y reproducción, detectará oportunamente si alguno de los animales bajo estudio, en un momento determinado, pudiera dar un sesgo a la investigación. El responsable del bioterio deberá participar con los investigadores en la búsqueda de modelos animales que faciliten la replicabilidad y culminación de la investigación propuesta y de esta manera encuentren modelos idóneos para facilitar el seguimiento de la investigación y que no se sacrifiquen animales innecesariamente. Es importante que el veterinario también participe en la justificación del modelo animal propuesto para la investigación, explicar los métodos alternos posibles, capacitar a su personal técnico para el óptimo funcionamiento del bioterio, participar activamente en la administración para el mantenimiento del bioterio.

Realizar calendarios de vacunas y desparasitaciones, marcado de animales, hacer una historia clínica por animal y la elaboración del expediente clínico, así como la creación de bancos de datos para la investigación en curso y otras futuras. Los profesionales que se desempeñen en esta área, deberán tener una formación científica para lograr una participación activa en la realización de proyectos de investigación; por lo tanto, es importante mencionar que la mejor forma de aprender a investigar, es investigando. El papel que deben desempeñar las facultades de Veterinaria, es incorporar dentro de los programas de estudio la materia de «uso, manejo y administración del bioterio», y que no solo se contemple como una materia optativa. La diferencia que existe entre los países en vías de desarrollo y los países desarrollados, es la calidad de investigación. El campo de acción es grande ya que, día a día, los institutos especializados de investigación en salud así como los hospitales generales, cuentan con bioterios para realizar investigación o cirugía experimental. Esta última, ha sido muy conocida dentro del campo de la investigación biomédica, hoy en trasplantes, biotecnología y biología molecular, verificando su efectividad o evaluando los efectos secundarios. En lo que respecta a la iniciativa privada, los laboratorios farmacéuti-

cos realizan investigaciones en animales para encontrar nuevos y mejores medicamentos. De acuerdo con el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, la experimentación con animales ha ayudado a incrementar la esperanza de vida en 20,8 años.

MODELOS ANIMALES

En lo que respecta a los modelos animales que se usan en la actualidad, tenemos que el babuino ha resultado ser el modelo animal ideal para el estudio de la inhibición de la espermatogénesis humana, la rata proporciona el mejor modelo animal para estudiar la endocrinología del comportamiento humano, la rata Wistar se reporta como modelo para el estudio de la otitis media espontánea. Otros modelos animales que se reportan son: el ratón para el estudio del lupus, el perro para estudios de la hemofilia, animales de granja, perros y gatos en la gangliosidosis, el gato en la fibroelastosis endocardial, ratones desnudos en la atimia y enfermedades autoinmunes, las ratas en la hipertensión, los monos y cerdos en la artritis reumatoide, el armadillo en estudios de la lepra, las ovejas, chivos y los visones son utilizados para el estudio de enfermedades virales leves, las ovejas nonatas son usadas como modelos de enfermedades fetales. Muchas especies son utilizadas para el estudio de neoplasias y linfomas virales, los primates y pájaros son utilizados para el estudio de la malaria. Es importante señalar que muchas especies animales se han utilizado en el estudio del comportamiento y la comunicación animal, estudios que les valieron en 1973 el Premio Nobel de Medicina a Honrad Lorenz, Niko Tinberger y Kart Von Frish. Los reptiles son utilizados también en la investigación biomédica, la iguana se utiliza como medidor de neuroepitelios, el camaleón para estudios de niveles de estrógenos, las víboras se utilizan para estudios bioquímicos de cáncer y producción de antisueros, las tortugas se utilizan para fines docentes, el cocodrilo se utiliza para estudios de bioquímica y de hipoglucemia de tipo funcional. Los anuros y los urodelos, además de ser utilizados con fines docentes, son útiles en los estudios filogenéticos y ontogénicos, los cetáceos han sido utilizados en estudios de comportamiento y comunicación y en la actualidad, tanto ellos como algunos mamíferos domésticos, son utilizados como parte de la terapia en niños autistas. Estos son algunos de los tantos modelos animales que en la actualidad se utilizan en la investigación científica biomédica. Es importante que se conozcan y se consideren en todos los protocolos de investigación alternativas al uso de los animales, entendiendo por estas los procedimientos que logren sustituirlos, reducir el número utilizado,

o disminuir el daño causado a los mismos. Las alternativas más utilizadas actualmente son: cultivo de células y tejidos, técnicas in vitro, sistemas microbiológicos, métodos físico-químicos, radioinmunoensayos, modelos computarizados y maniquíes.

MÉTODOS ALTERNATIVOS A LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Habida cuenta de que en el momento actual resulta imposible una sustitución total de las técnicas que utilizan animales de laboratorio para la docencia e investigación, siguiendo las directrices de la legislación española al respecto y la Directiva de la Comunidad Europea, es necesario poner en marcha una serie de medidas con el objeto de reducir al máximo el consumo de animales. Entre estas medidas estarían:

- ➢ Adecuada formación de los investigadores, ajustando los experimentos y evitando los que aporten información limitada.
- ➢ Profunda revisión bibliográfica del tema de estudio, para evitar repeticiones de experimentos.
- ➢ Extrapolación de resultados de experimentos similares.
- ➢ Ajuste del tamaño de la muestra, utilizando el mínimo número de animales posibles que nos aporten una información válida.
- ➢ Meticuloso diseño experimental y adecuación del modelo.
- ➢ Utilizar la especie animal inferior en la escala filogenética donde se pueda realizar el experimento.
- ➢ Utilizar preferentemente métodos alternativos, si es que existen, que puedan aportar información a la investigación. Estos métodos serían:

    1. Los modelos de simulación, matemática e informáticos.
    2. Las técnicas «in vitro»:

        a. Cultivo de embriones
        b. Cultivo de órganos
        c. Cultivo de tejidos
        d. Cultivos bacterianos
        e. Cultivos celulares

    3. Sistemas bioquímicos

Métodos de simulación

Dentro de las posibilidades de contrastación de nuevos métodos o productos químicos, están aquellas técnicas que utilizan sistemas que simulan de alguna forma el medio que sirve de prueba, estando

en él representados la mayor parte de las posibles reacciones del organismo vivo con la contemplación de las respuestas y el grado de las mismas. En la actualidad, la informática ofrece múltiples posibilidades al poder programar en los ordenadores, de una forma artificial, las posibles reacciones del sistema biológico. La mayor crítica que a los mismos se podría realizar, es el ser imposible predecir todas las posibles reacciones. Otros de los problemas es la adecuada programación que hace imprescindible la contrastación de las respuestas en anteriores experimentos. No obstante, el método puede tener numerosas posibilidades y más cuanto mas se incrementan las prestaciones de la informática. El campo de la docencia es uno de los de mayor aplicabilidad, lo que podría hacer ahorrar numerosos animales en las prácticas de laboratorio.

Técnicas físico-químicas

Existe la posibilidad de utilización de pruebas basadas en efectos físicos o químicos, lo suficientemente sensibles y fiables para poder reemplazar a la experimentación animal en algunas áreas. Métodos de cromatografía, radioinmunoensayo y espectroscopia de masas se han utilizado, por ejemplo, en investigaciones sobre vitaminas liposolubles con gran fiabilidad.

Estudios epidemiológicos y clínicos

Aunque esta alternativa contrasta con la filosofía de lo que pudiera ser un experimento realizado en animales, el estudio de las poblaciones o de los individuos de la especie humana, (con un adecuado tratamiento de los resultados pueden, en parte, como métodos que eliminan ciertas investigaciones) a nivel del animal de laboratorio y mas considerando que los estudios realizados en seres humanos tienen una mayor importancia documental al ser generalmente estos los organismos de aplicación. En este capítulo entrarían los estudios clínicos, ensayos clínicos y las técnicas epidemiológicas, siempre y cuando sean admisibles si se respetan los principios éticos y normativas legales que los protegen, supervisan y valoran.

Preparaciones de órgano aislado

La utilización de preparaciones de órgano aislado aporta información al conocimiento de las propiedades biológicas, precisamente a nivel de ese órgano, en las reacciones de fármacos o substancias químicas. Es frecuente su utilización en los laboratorios de farmacología, siendo el intestino y el corazón los más utilizados, sobre todo para la valoración de las posibilidades contráctiles de estos ante la

acción de determinadas substancias. Su mayor crítica estaría en que, para obtener los órganos, es imprescindible el sacrificio previo de los animales, por lo que no excluiría la utilización de los mismos. La ventaja radicaría al utilizar las vísceras de estos animales y no los mismos vivos y, por lo tanto, no habría posibilidad de sufrimiento.

Por otro lado, la utilización de cultivo de órganos. En primer lugar, estos métodos son complejos desde el punto de vista metodológico y en segundo lugar, las preparaciones tienen una duración limitada de varios días.

Los cultivos de explantes son una variación del cultivo de órganos. Se trata de un cultivo de una parte de un órgano, presentando el método como ventaja la posible utilización de un determinado órgano para varias pruebas, ofreciendo una mayor duración y quizá una técnica metodológica más sencilla.

Cultivo de embrión de pollo

Este método se ha mostrado tremendamente eficaz en algunas ocasiones. Las aves, en contra de lo que sucede con los mamíferos, tienen una menor apreciación social. Uno de los empleos más importantes de este método ha sido la prueba de la MCA (membrana corio-alantoidea) y ha sido propuesto por Joseph Leighton, de la Universidad de Pensylvania y por Niels P. Lupke, de la Universidad de Münster, que sirve para valorar la inflamación. Se utiliza del huevo fecundado, la membrana corio-alantoidea. A ella se aplica el producto químico a valorar ya sea disperso o incluido, dentro de un cercado con anillo de teflón, para evaluar el fenómeno inflamatorio, a los 5 minutos y las 24 horas.

El cultivo de embrión de pollo, conocido por su utilización en las investigaciones con virus, se encuentra muy extendido en este campo de estudio. Es uno de los métodos siempre mencionados cuando se habla de alternativas sobre experimentación animal. Su atractivo radica, quizá, en utilizar un ser vivo con sus propiedades biológicas, pero al no estar a término, no levanta la sensibilidad de la sociedad.

Cultivo de embriones de mamíferos

Utilizados en el campo de la teratología y la embriología. Para esta técnica se emplean, generalmente, roedores, implicando normalmente el sacrificio de la madre en estado de gestación y aprovechando los 8 o 10 fetos que se obtienen de su cavidad uterina y, de esta forma, potenciando con un solo animal el tamaño de la muestra.

Utilización de anfibios, crías y huevos de anfibios

También es otro de los métodos generalmente mencionados en las propuestas de alternativas en la experimentación animal, por el bajo aprecio social de esta especie animal. Permiten su utilización en campos concretos y reducidos, siendo muy apreciados en los estudios biológicos y filogenéticos. También se han utilizado para investigaciones del sistema sanguíneo y de la inflamación.

Cultivos celulares

La posibilidad de utilización de diferentes especies y estirpes celulares, como método alternativo a la experimentación animal, se ha potenciado en los últimos años. La facilidad de reproducción celular in vitro en medios de cultivo con la realización de los adecuados pases o renovaciones, le hacen un medio inagotable. Las células de diferentes procedencias, como pudiera ser epiteliales humanas, fibroblastos, células endoteliales, forman tapices. La observación de las mismas, su funcionalismo, cambios morfológicos o la asimilación o no de determinados colorantes vitales ante la acción de fármacos drogas o sustancias químicas o microorganismos, es lo que nos va a proporcionar la información sobre la actuación de estos sobre el material biológico, en este caso las células.

Los cultivos celulares pueden ser de células primarias, es decir, de células extraídas de un órgano o tejido, o de lo que quizá pueda resultar más interesante, de estirpes celulares, mantenidas y reproducidas en cultivos mediante sucesivos pases y que, además, presentan unas características biológicas perfectamente conocidas y controladas. Entre estas podríamos considerar las líneas ya clásicamente empleadas, como las HELA o las VERO. Quizá su principal servidumbre radica en ciertas limitaciones que presentan, en especial su extremada simplicidad en las relaciones del entorno que, en parte, las hacen diferenciarse en comportamiento con las células integradas en los organismos vivos.

Dentro de este apartado podemos hacer una especial referencia a los cultivos de células epidérmicas humanas utilizadas para medir la inflamación. El atractivo de esta técnica se centra en actuar sobre células muy parecidas y de la misma estirpe, donde en realidad se van a aplicar los productos motivo de ensayo. El cultivo de hepatocitos aislados puede también aportar importante información, sobre todo a nivel de aspectos de hepatotoxicidad. La prueba de proteína celular total y la de captación de rojo neutro, someten a cultivo de células a

la acción de productos químicos suministrados a diferentes concentraciones y al cabo de 24 horas se añade un indicador, que es el color azul de kenacid en el primer caso y el rojo neutro en el segundo. El azul de kenacid reacciona con las proteínas celulares, suministrando al medio un color azul que será más o menos intenso dependiendo del estado de viabilidad celular después del tratamiento de la substancia química. De la misma forma el rojo neutro es captado por las células vivas, pero no las dañadas, proporcionando una coloración más intensa según la proporción más elevada de las primeras.

Medios bacterianos

Las bacterias son microorganismos que se han utilizado con gran profusión en una serie de investigaciones, en especial las relacionadas con la actividad de otros microorganismos patógenos para el hombre, como son los virus. Si tuviéramos que nombrar alguna familia de bacterias más utilizadas para estos fines, no podríamos por menos de reseñar la *Escherichia coli* como más representativa. Estos microorganismos, .por lo general, son fáciles de reproducir de una forma controlada y manejar. Cultivos bacterianos in vitro en la más amplia acepción del término en recipientes de vidrio, se utilizan desde hace tiempo en investigaciones ya rutinarias y perfectamente protocolizadas para el estudio, por ejemplo, de la efectividad de los antibióticos o de otro tipo de substancias antimicrobianas. Es sencillo seleccionar las bacterias más adecuadasa cada tipo de investigación y disponer en cada momento de las mismas por su fácil cultivo y almacenamiento. La clásica prueba de Ames sobre bacterias se ha empleado para evaluar la posible genotoxicidad empleando la salmonella, restringiendo utilización para estos fines de otro tipo de organismos y que nos puede servir de ejemplo adecuado de método alternativo bacteriano.

Virus

Quizá ha sido a nivel de la biología molecular donde más se han utilizado los virus, como sencillos modelos de investigación.

Así la *Escherichia coli* era la más utilizada de las bacterias, a nivel de los virus han sido los bacteriófagos T4 y Lambda. El bacteriófago T4 para el estudio de la estructura genética y replicación de los ácidos nucleicos. El bacteriófago Lambda ha servido para el estudio de la regulación genética.

También los virus CV40 y los adenovirus han sido utilizados para estos fines, el primero para los estudios de replicación de los ácidos

nucleicos, debido fundamentalmente a su simplicidad, los segundos, en estudios a nivel de RNA.

El bacteriófago M13 ha servido para la confección de sondas de DNA, usadas en el diagnóstico médico.

Por su sencillez estructural, los virus se han utilizado en los sistemas de expresión genética.

Desde el punto de vista práctico, las investigaciones basadas en sistemas virales han servido para la preparación de pruebas diagnósticas, fundamentalmente en lo que respecta a la inyección por virus, como pueden ser el causante del sida o de la hepatitis B. También han permitido estos estudios la preparación de vacunas en el campo preventivo, como ha sido el de la hepatitis.

Situación real en el momento actual de los métodos alternativos

Tras una exhaustiva revisión de los niveles en donde se utilizan métodos alternativos, valoración de las aportaciones reales y sobre todo los márgenes de fiabilidad y confianza que ofrecen las pruebas, por desgracia podemos afirmar que los métodos alternativos, en el momento actual, no pueden considerarse como tales, sino más bien como complementarios a la experimentación animal.

Por una parte, algunos de ellos, aunque clasificados como alternativos, no lo son, puesto que se basan en la utilización de órganos o tejidos procedentes de animales, aunque si bien es verdad que reducen de una forma considerable el consumo de los mismos al poderse realizar con el órgano o tejido motivo de estudio múltiples experimentos.

La crítica principal que se podría realizar si presentamos a los métodos alternativos como métodos sustitutivos y únicos, es que quizá el estudio en un determinado órgano, tejido o célula, o incluso organismo vivo, en unas condiciones tan especiales donde casi siempre se ha perdido toda relación y, por lo tanto, interacción del microsistema en el que en condiciones biológicas se rodea, como homeostasis, inervación, vascularización, etc., pueden ofertar información completamente fiable y por lo tanto extrapolable al organismo humano en toda su dimensión. Los microorganismos aportan, como anteriormente hemos comentado, una valiosa información, pero los mismos tienen una estructura muy simple, de ahí quizá su validez para una investigación inicial o básica, pero suficiente para una estrategia encaminada al perfecto conocimiento

del problema. Evidentemente, este razonamiento podría contrastar con alguno de los esgrimidos por los grupos antiviviseccionistas, que mantienen que es difícil extrapolar de los datos obtenidos en los animales, información aplicable al hombre, precisamente por la teórica diferencia de los organismos de otras especies animales con el de la humana. En relación a esto podríamos afirmar que a medida de que incrementamos nuestros conocimientos de los animales de experimentación, podemos constatar las amplias similitudes que nos unen, lo cual a veces nos hace dudar por planteamientos éticos nuestra normal y científica actividad en relación a la experimentación animal.

Conclusiones

1. Produciendo mejores modelos animales para las investigaciones biomédicas se reducirá considerablemente el número de animales sacrificados a diario de universidades y centros de investigación.
2. La experimentación con animales evita la experimentación con seres humanos. Cuando la investigación se haya agotado en los modelos experimentales, será el momento para extrapolarla a los seres humanos.
3. Se deberá trabajar activa y participativamente en equipos de investigación científica multidisciplinarios y estos, a su vez, deberán trabajar en proyectos encaminados a elevar la calidad de la vida humana.
4. Se debe capacitar a todo el personal que esté trabajando directa o indirectamente con los animales de laboratorio, ya que de esta manera se formarán los verdaderos equipos multidisciplinarios que buscarán continuamente los modelos animales idóneos para satisfacerle diseño de las investigaciones.
5. Lograr métodos eficaces y competitivos alternativos a la experimentación animal, sería la panacea de los movimientos antiviviseccionistas y, por qué no reconocerlo, de la comunidad científica.
6. No obstante, la realidad actual es que estos métodos alternativos no han llegado más que a ser métodos «complementarios» sin constituir, a pesar de su denominación, una verdadera alternativa a la utilización del animal de laboratorio. Sin embargo, la posibilidad de utilizar otras técnicas en la investigación biomédica distintas a la utilización de los animales, existe y, por lo tanto, debe ser considerada y si es posible, desarrollada.

LOS RIESGOS LABORALES EN EL BIOTERIO

El hombre, al igual que los demás seres vivos, se halla integrado en la naturaleza, relacionándose con ella por medio de los sentidos y de actividades fundamentales, como la respiración y la alimentación. Desde este punto de vista, se puede definir la salud como el parámetro que permite medir el grado de adecuación entre el hombre y el medio ambiente que le rodea, correspondiente el grado máximo de salud a la perfecta adaptación al medio en el que se vive. Cuando la relación hombre/medio se deteriora por una modificación en las condiciones del medio, aparece la enfermedad. Para el estudio de situaciones de este tipo, se aplican técnicas de salud pública y de protección del medio ambiente, mediante las cuales se pretende evitar o reducir el riesgo de enfermedad para todo el colectivo afectado por el cambio de las condiciones medio ambientales.

Ahora bien, una parte de este medio ambiente en el que se halla inmerso el hombre es el medio ambiente laboral, en el que también puede tener lugar la aparición de la enfermedad, tratándose entonces de una enfermedad profesional, que es la originada por las malas condiciones de trabajo.

Las condiciones de trabajo expresan de un modo amplio las relaciones del trabajador con su medio ambiente de trabajo. Se identifican como un conjunto de variables que definen la realización de una tarea concreta y el entorno en que esta se realiza, en cuanto que estas variables determinarán la salud del trabajador en la triple dimensión apuntada por la OMS: estado de bienestar, físico, mental y social, y no meramente ausencia de enfermedad.

La higiene industrial es la técnica que estudiando, valorando y modificando el medio ambiente físico, químico o biológico del trabajo, previene la aparición de enfermedades profesionales a los trabajadores expuestos.

Los efectos nocivos de ciertos trabajos sobre la salud de las personas que los desempeñan, son conocidos desde la antigüedad. Existen evidencias de que Hipócrates, en el siglo IV a.C., describió correctamente las enfermedades que aquejaban a los trabajadores ocupados en la extracción de mineral de plomo. Posteriormente, muchos estudios han logrado establecer, de una manera inequívoca, la relación entre diversas actividades y la existencia de la enfermedad profesional ligada a cada una de ellas.

Sin embargo, no es hasta finales del siglo XIX cuando estas correlaciones dejan de tener un significado de estricta curiosidad científica y empiezan a utilizarse con finalidad preventiva.

Desde un punto de vista técnico, la enfermedad profesional se define como un deterioro lento y paulatino de la salud del trabajador producido por una exposición continuada a situaciones adversas, mientras que el accidente se define como un suceso anormal que, presentándose de forma inesperada, interrumpe la continuidad del trabajo y causa daño al trabajador.

La actuación en higiene industrial es de tipo preventivo y de carácter técnico, lo cual siempre es más útil que aplicar soluciones de carácter curativo o paliativo. La higiene industrial sigue un proceso de actuación basado en una secuencia lógica. En primer lugar, procede a la identificación del contaminante. A continuación, lleva a cabo una valoración de la situación comparando la exposición medida con valores de referencia para, finalmente, proceder a la corrección del problema.

Puesto que la higiene industrial centra su análisis en el concepto de contaminante, es imprescindible definir el mismo. Un contaminante es, desde un punto de vista amplio, un producto químico, una energía o un ser vivo presente en un medio; en este caso un medio laboral, que en cantidad o en concentración suficiente pueden afectar la salud de las personas que entran en contacto con él.

Los contaminantes químicos son los constituidos por materia inerte. Pueden presentarse en el aire en forma de moléculas individuales (gas o vapor) o de grupos de moléculas unidas, formando aerosoles (sólidos o líquidos).

Los contaminantes físicos son distintas formas de energía que, generadas por fuentes concretas, pueden afectar a los trabajadores sometidos a ellas. Estas energías pueden ser mecánicas, térmicas o electromagnéticas. De las energías mecánicas, las más características son el ruido y las vibraciones.

Los contaminantes biológicos incluyen organismos con un determinado ciclo de vida que, al penetrar en el hombre, producen la aparición de enfermedades de tipo infeccioso y parasitario. Si la transmisión ha tenido lugar a través de un animal, se denomina zoonosis. El Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo divide a este tipo de contaminantes en virus, bacterias, protozoos, hongos, helmintos y artrópodos.

Riesgos asociados con el manejo de los animales

En las últimas dos décadas, los temas predominantes en el mundo de la investigación bioquímica han sido la adecuación del medio físico a los animales de experimentación y el tratamiento humanitario en el manejo de estos animales. Ahora, en los inicios de un nuevo siglo, parece que la atención se va centrando también en una tercera área, a veces un poco descuidada, y es la protección del personal en contacto con los animales de laboratorio.

Si bien en Estados Unidos existe legislación relativa al tema desde hace muchos años, a nivel de la Unión Europea, además de la que cada uno de los países miembros contemple y de la que no poseemos información, son principalmente dos directivas las que se podrían aplicar en este caso, aunque ninguna de ellas esté relacionada directamente con el tema que nos ocupa. La primera, del 26 de noviembre de 1990 (90/679/CEE), sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, y la segunda, del 12 de octubre de 1993 (93/88/CEE), por la que se modifican algunos aspectos de la anterior. La primera, a su vez, surgió de otra precedente, de 1988, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos durante su trabajo.

En estas Directivas, se entiende por agentes biológicos a microorganismos, con inclusión de los genéticamente modificados, cultivos celulares y endoparásitos humanos, susceptibles de originar cualquier tipo de infección, alergia o toxicidad. Y en la lista indicativa de actividades se incluyen:

1. Trabajos en centros de producción de alimentos.
2. Trabajos agrarios.
3. Actividades en las que existe contacto con animales y/o productos de origen animal.
4. Trabajos de asistencia sanitaria, comprendidos los desarrollados en servicios de aislamiento y de anatomía patológica.
5. Trabajos en laboratorios clínicos, veterinarios y de diagnóstico, con exclusión de los laboratorios de diagnóstico microbiológico.
6. Trabajos en unidades de eliminación de residuos.
7. Trabajos en instalaciones depuradoras de aguas residuales.

En ninguna de las dos directivas se contempla específicamente los riesgos implícitos al trabajo en un animalario, y aunque muchas

de las labores propias de este tipo de trabajo quedarían cubiertas por diferentes apartados, otras ni siquiera se dejan vislumbrar.

Si de lo que se trata es de la protección del personal (veterinarios, investigadores, cuidadores) en contacto con animales de experimentación, veamos cómo se puede acometer esta tarea. En primer lugar, identificando y reconociendo los riesgos; en segundo lugar, proporcionando los medios para la reducción del riesgo individual; en tercer lugar, educando a todos los trabajadores y, por último, tomando la responsabilidad de que todos los estamentos sigan rigurosamente las reglas.

La mayoría de las especies animales destinadas a la experimentación son fuente potencial o real de patologías para el ser humano. La manipulación continuada de los mismos, exponen, tanto del personal técnico como el experimentador, a riesgos tales como mordeduras o arañazos, y también a las zoonosis y a las alergias.

Por otro lado, existe otro riesgo que es derivado del levantamiento de peso. Sacos de pienso, jaulas, animales y cadáveres son problemas potenciales para el personal que no está debidamente formado en el levantamiento de objetos pesados. Las evaluaciones ergonómicas (estudios de interrelación entre el trabajo a efectuar y el medio para hacerlo), a menudo ayudan a reducir los posibles problemas de espalda y otros relacionados con lesiones provocadas por movimientos repetitivos.

Respecto a las zoonosis –palabra cuyo origen etimológico proviene del griego–, es decir, aquellas enfermedades que se transmiten de los animales vertebrados al hombre y viceversa, en la actualidad hay descritas más de 200, y el riesgo de contraer una enfermedad zoonótica tiene una especial trascendencia para personas cuya actividad laboral se desarrolla en contacto con animales y/o productos derivados de los mismos.

La mejor manera de prevenir el riesgo de contraer una zoonosis de origen profesional consiste en suprimir o disminuir los agentes responsables de la misma, sean los reservorios o los vectores. Esto puede conseguirse mediante un conjunto de procedimientos que incluyen la utilización de animales libres de patógenos, establecimiento de medidas de aislamiento previo (cuarentenas) para aquellos animales sospechosos, controles periódicos, como los recomendados por la Federación de Asociaciones Europeas para las Ciencias del Animal de Laboratorio, la realización de tratamientos

apropiados, vacunaciones, y en caso necesario, la eliminación de los animales infectados.

Deben adoptarse, además, otras importantes medidas de carácter preventivo, como son la educación en materia sanitaria y de salud laboral del personal, disponer de locales apropiados, utilización de una correcta metodología de trabajo y el empleo de equipos de protección personal. En determinados casos se procederá a la vacunación y/o a la quimioprofilaxis específica del personal expuesto.

Entre las zoonosis más importantes –aunque generalmente de baja incidencia– asociadas a animales de experimentación podemos destacar, entre las producidas por bacterias: brucelosis (la incidencia es alta en el ganado en zonas endémicas, pero es muy limitada en animales de laboratorio); erisipela (los cerdos y pollos son los hospedadores animales); tuberculosis (es una importante zoonosis asociada con animales de laboratorio. La transmisión puede producirse por inhalación de aerosoles infectados, y con menor frecuencia por vía fecal-oral y contacto con fómites contaminados. El mayor riesgo para los trabajadores de laboratorio se produce durante las autopsias de animales infectados); leptopirosis, por contacto directo con orina o con tejidos de animales infectados –ratas, ratones, cerdos y perros–, a través de heridas en la piel o de la conjuntiva, o incluso mediante aerosoles. Aunque la mayoría de los afectados no presentan sintomatología, la enfermedad puede originar un cuadro sistémico grave que puede llevar a la muerte; campilobacteriosis, la infección es muchas veces asintomática en animales y humanos, la fuente de contagio son las heces; y salmonelosis (son portadoras diversas especies animales, incluyendo las tortugas. La incidencia en el personal de laboratorio se estima muy baja).

Entre las producidas por virus destacaremos la coriomeningitis linfocitaria y la hantavirosis (el reservorio natural de ambas son los roedores); la infección por herpesvirus tipo B, poco frecuente pero muy grave, su reservorio natural son los primates no humanos, sobre todo distintas especies de macacos; las fiebres hemorrágicas de Ébola y Malburg, producidas por filovirus, que causan cuadros muy severos y de alta mortalidad. El reservorio natural no está identificado, pero algunas especies de simios como los monos verdes y los *Cynomolgus*, son fuente de infección; y la rabia, por mordedura o por inoculación de saliva en las mucosas, o a través de arañazos.

Las zoonosis transmitidas por hongos son relativamente frecuentes, fundamentalmente las causadas por dermatofitos.

Por último, señalar algunas zoonosis producidas por ectoparásitos (principalmente ácaros productores de sarnas, pero también pulgas y garrapatas que pueden ser vectores de diversos microorganismos de origen bacteriano, vírico y parasitario); endoparásitos: tenias (hidatidosis); y enfermedades debidas a protozoos (sobre todo giardiasis y toxoplasmosis).

No hay que olvidar otro grupo de enfermedades que son transmitidas por vectores artrópodos, como la borreliosis, ehrlichiosis, ricketsiosis y leishmaniosis.

Aunque la posibilidad de adquirir una zoonosis en un animalario ha disminuido debido a la implantación de un riguroso control veterinario, del establecimiento de medidas higiénicas y de manejo adecuadas, etc., el riesgo es mayor cuando se manejan especies animales grandes, primates salvajes, animales de granja o perros y gatos, que a veces no son mantenidos en instalaciones cerradas ni son objeto de un exhaustivo control de salud. La legislación actual restringe y regula el uso de animales no criados en establecimientos adecuados.

Un problema de especial incidencia es el desarrollo de procesos de origen inmunitario en las personas que trabajan con animales de experimentación.

Podemos definir la alergia como una respuesta inmunitaria adaptativa que se produce, de forma exagerada o inapropiada, cuando un individuo entra en contacto reiteradamente con un determinado antígeno, causando lesiones tisulares. La alergia a los animales de experimentación es un síndrome clínico de reacción de hipersensibilidad, mediado por IgE, ante determinadas sustancias, como caspa, pelo, orina, saliva, suero y otros tejidos corporales, pienso y polvo (en el que se encuentran dispersos restos de las camas utilizadas en las jaulas con restos de orina y heces), que en principio son inocuas para el organismo. Por ello se considera una enfermedad ocupacional común entre personas que trabajan con estos animales.

Por ejemplo, la orina de ratón y rata es una de las principales causas de alergia. Su reactividad es debida a una albúmina presente en la misma, que es sintetizada por el hígado. También, otras albúminas de la orina de cobayas, perros y gatos, son causantes de reacciones alérgicas.

La intensidad de los síntomas va desde muy leve (con poco o ningún efecto sobre la capacidad del trabajador para desarrollar su

trabajo), hasta muy severa (impide el trabajo cerca de los alérgenos que provocan la enfermedad). Dentro de los síntomas menos intensos se incluyen los relativos a las vías respiratorias altas, como estornudos, picor de ojos y nariz, ojos llorosos, secreción nasal. Si se ve afectado el resto del tracto respiratorio, aparecerá respiración jadeante, asma o sensación de opresión torácica. Entre las manifestaciones cutáneas, está la aparición de zonas enrojecidas e inflamadas al contacto con los animales, sus tejidos o residuos de los mismos.

Los mecanismos de hipersensibilidad se encuadran en cuatro tipos de respuestas del sistema inmunológico; tres están mediadas por anticuerpos y la cuarta por células.

La denominada hipersensibilidad tipo I o inmediata, se ha convertido en sinónimo de alergia, término acuñado en 1906 por von Pirquet, y da lugar a un cuadro de tipo agudo. El mecanismo de producción consta de dos fases; en la primera los alérgenos que penetran a través de las mucosas son ingeridos por las llamadas células presentadoras de antígeno, que los procesan y los presentan a otras células inmunocompetentes, las cuales secretan citoquinas que inducen la producción de linfocitos B que son los productores de IgE. Esta inmunoglobulina se une a los receptores de los mastocitos de las mucosas, quedando estos sensibilizados. No se produce cuadro clínico, o es muy leve.

Cuando existe un nuevo contacto con el alérgeno, este se une al mastocito sensibilizado y se produce una exocitosis de los gránulos y se desencadena la liberación de las sustancias mediadoras almacenadas: histamina, leucotrienos, prostaglandinas; mediadores de la inflamación que ejercen efectos directos sobre los tejidos a nivel local y son los causantes de la aparición del cuadro clínico.

Según la acción sobre los tejidos estos mediadores se clasifican en: espasmogénicos (responsables de la broncoconstricción, aumento de la permeabilidad de los vasos y aparición de edema. Los eosinófilos, células mononucleares y neutrófilos son atraídos a la zona de activación); quimiotácticos (causantes de la hipertrofia de la musculatura lisa y la hiperactividad bronquial, aumenta la secreción mucosa y obstruyen las vías aéreas); y activadores de la inflamación (provocan vasodilatación, edema y, en ocasiones, microtrombos).

En la hipersensibilidad tipo II o citotóxica, el antígeno se dirige al anticuerpo de superficie de las células, se activa la vía del complemento y se produce la lisis celular. Está mediada por IgG e IgM.

La hipersensibilidad tipo III está mediada por inmunocomplejos que forman el antígeno y el anticuerpo y que se depositan en los tejidos provocando graves trastornos. El antígeno en este caso puede ser infeccioso, propio (procesos autoinmunes) o ambiental.

Por último, en la hipersensibilidad tipo IV, la aparición del cuadro clínico es tardía, más de 12 horas. Se trata de una respuesta mediada por células en la que los linfocitos T sensibilizados, liberan linfoquinas, que son las causantes del cuadro.

En un estudio realizado entre personas que trabajan con animales de laboratorio durante 12 años, se observó una incidencia de alergias de 2,26 por cada 100 personas-año. Existiendo un mayor riesgo relativo en trabajadores expuestos a gran cantidad de animales y en periodos de exposición largos, siendo el cuadro clínico más frecuente la rinitis (87%) y asma (18%). El tiempo de exposición hasta que aparecen los síntomas es variable, aproximadamente un 30% de los trabajadores sensibilizados manifiestan el cuadro clínico en el primer año, y el 70% a los tres años de exposición.

Las últimas encuestas llevadas a cabo en instituciones de los EE. UU., señalan que las alergias entre personal en contacto directo y regular con roedores y conejos, afectan a entre un 13% y un 44% del mismo. Por otro lado, se ha comprobado que no existen elementos concluyentes en cuanto a historia previa de alergia y el desarrollo de alergia a los animales de experimentación, al entrar en contacto con ellos.

Existen factores de riesgos y predisponentes. Uno de ellos es la atopia, en la que una serie de alteraciones genotípicas complejas provocan manifestaciones inmunológicas anormales, con tendencia a producir grandes cantidades de IgE específica a diversos alérgenos comunes (alimentos, pólenes, medicamentos), aumento de desgranulación de los mastocitos, y eosinofilia, que conlleva la presentación de un cuadro clínico característico de hipersensibilidad tipo I: asma, urticaria, eccemas, fiebre del heno. La atopia es uno de los factores predisponentes más a tener en cuenta a la hora de seleccionar un trabajador con animales de laboratorio.

También las personas con alergia a los animales domésticos tienen una mayor probabilidad de sensibilización a los alérgenos procedentes de animales de laboratorio. El tabaquismo incrementa la prevalencia de alergias.

El cuadro clínico empeora durante la jornada laboral y viene marcado bien por afectación de vías respiratorias altas con conges-

tión nasal y rinorrea acuosa anterior o posterior (con tos faríngea y necesidad de aclaramiento de la garganta), estornudos y prurito y, en raras ocasiones, edema agioneurótico. También pueden afectarse las vías respiratorias bajas, siendo el asma la manifestación más frecuente, con crisis de disnea, tos, sibilancias y sensación de opresión torácica. Conjuntivitis bilateral, con lagrimeo, edema, prurito intenso, escozor, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, y edema parpebral.

La urticaria, aunque no es muy frecuente, se manifiesta por inflamaciones edematosas circunscritas en el tejido epidérmico (habones) que producen un intenso prurito, y suelen ser consecuencia del contacto directo de la orina del animal con la piel del trabajador.

Las consecuencias de la alergia varían según los síntomas con que curse. Son más importantes si el proceso cursa con asma. Es importante la aparición de asma, ya que una exposición prolongada de estos individuos a los alérgenos, provoca broncoespasmo y daño pulmonar, causando bronquitis crónica y, a largo plazo, enfisema. Un individuo sensibilizado y en contacto persistente con los alérgenos, sufrirá en el tiempo un agravamiento del cuadro clínico.

Una vez analizados los factores de riesgo, en los últimos años se viene prestando una mayor atención a reducir la incidencia de estas patologías, que a la aplicación de tratamientos farmacológicos. Es decir, a establecer medidas preventivas con objeto de impedir que el trabajador pueda sensibilizarse y en el caso de que lo esté, evitar en lo posible el contacto con los alérgenos que puedan desencadenar un cuadro alérgico.

Como norma general se deberá reducir el número de horas semanales de exposición a tareas que impliquen contacto con muchos animales y sus jaulas. La prevención incluye dos puntos básicos: el propio individuo y su medio de trabajo.

Las personas con antecedentes de atopia, asma, alergias a animales y problemas respiratorios o cardiacos, deberían ser excluidas para trabajar con animales de laboratorio. En ocasiones este punto es difícil de cumplir, por lo que se deberá incidir en la mejora de las condiciones de trabajo.

Existen factores relativos al diseño de las instalaciones que influyen de manera directa en la reducción del número de partículas en suspensión, como son la renovación apropiada del aire de las salas sin que se formen turbulencias, evitar la recirculación del aire extraído, mantener la humedad relativa próxima al 50%, etc.

En cuanto al equipamiento, las jaulas con filtros o autoventiladas son muy eficaces para contener la dispersión de alérgenos. También el manejo en cabinas extractoras durante la manipulación de los animales, así como el uso de sistemas automatizados para la limpieza de los lechos de las jaulas.

La protección personal es un aspecto muy importante. La ropa debe cubrir al trabajador de forma que la superficie de piel expuesta sea mínima y deberá ser de uso exclusivo para trabajar dentro de las instalaciones; el uso de mascarilla con filtro específicas para la contención de polvo (las quirúrgicas no son efectivas), el empleo de cascos ventilados, la limitación del tiempo de exposición y la higiene personal.

Algunos autores apuntan que la mejor manera de proceder con los empleados que desarrollan este tipo de alergia, es el traslado a otras zonas donde el contacto con las especies que provocan el problema, sea menor. La mayor parte de las instituciones resuelven proporcionar toda una serie de equipos y sistemas de protección, como mascarillas y respiradores, guantes, ropa de uso exclusivo en las habitaciones de los animales, duchas al finalizar el trabajo, mejores sistemas de filtración, filtración individual en cada jaula, así como programas especiales de formación de los trabajadores.

Riesgos asociados con las actividades científicas

En general, las investigaciones para las que son utilizados los animales de laboratorio pueden suponer, por ejemplo, estudios toxicológicos, experimentación con agentes infecciosos o exposición potencial a diversas radiaciones. En la mayoría de los casos aparece un riesgo real y adicional, asociado con este tipo de actividades.

En el ejemplo citado de estudios con agentes infecciosos, existen ya definidos unos niveles de protección, desde el 1 hasta el 4, según la peligrosidad del microorganismo de que se trate, que combinan tres elementos: las técnicas de trabajo, el equipo de protección (o barreras primarias) y el diseño de la instalación (o barreras secundarias).

Dentro de las técnicas o prácticas de trabajo, se incluyen acciones del tipo de limitación del acceso del personal al animalario: la prohibición absoluta de comer, beber o fumar en el animalario; la realización de cualquier tipo de trabajo intentando minimizar la creación de aerosoles; colocación de carteles en las puertas de las habitaciones de los animales, que indiquen el riesgo biológico que

exista, el agente que se maneja en su interior, si es necesario llevar equipo de protección especial al entrar, etc., cómo ha de ser el proceso de lavado y/o descontaminación de las jaulas; instrucciones de cómo actuar en caso de un derramamiento de material infeccioso.

El equipo de protección es muy amplio: cabinas de flujo laminar, ropa de uso exclusivo en el animalario, empleo de guantes, jaulas con filtros, protección facial y/o respiratoria, equipos de sujeción para animales. Y en tercer lugar están las barreras secundarias o diseño de las instalaciones, en el que habrá que tener en cuenta hechos como que el animalario se encuentre en una zona separada del resto en donde no exista restricción a la entrada de personal, que sea construido de manera que su limpieza resulte fácil y cómoda; las conducciones que atraviesen las habitaciones de animales podrán estar selladas individualmente; el aire de salida de cada habitación irá directamente al exterior sin ser recirculado por otras habitaciones; los desagües estará continuamente llenos de agua o un desinfectante apropiado.

Todas estas medidas que hemos enumerado y otras muchas más, deberán estar presentes o no, o se practicarán de manera más amplia o más estricta dependiendo, como ya hemos citado, del grado de contención de cada animalario.

Reducción del riesgo individual

Las estrategias para la reducción del riesgo, se agrupan en tres categorías: controles técnicos, protección personal y prácticas de trabajo. La combinación de estos tres elementos, como ocurría con el ejemplo que hemos puesto en el caso de manejo de animales infectados con microorganismos, junto con una formación adecuada del personal, intenta la reducción al mínimo del riesgo que puede correr el trabajador.

Controles técnicos

Tanto el diseño y la construcción de instalaciones, como el diseño y la fabricación del equipamiento empleado en las mismas, típicamente reflejan el tipo de controles técnicos necesarios. Los edificios pueden ser construidos para mantener cosas «dentro», lo que es apropiado y deseable en el caso de la contención química o biológica, y los edificios también pueden mantener las cosas «fuera», una estrategia necesaria en áreas del mundo donde animales salvajes, insectos o agentes infecciosos, pueden introducir contaminantes inapropiados en una colonia animal.

Jaulas de tamaño adecuado pueden transportar animales y contenerlos de manera que se minimice el contacto con las personas. Las jaulas pueden mantener cosas «dentro» (por ejemplo, materiales biológicos u otros agentes) o, como en el caso de animales con inmunosupresión, mantener cosas «fuera». También existe equipo que contiene a los microorganismos infecciosos mientras que el personal cambia a los animales de jaula o cambia la cama.

Un animalario debe ir provisto de instalaciones para el lavado de manos y esto ha de ser posible dentro de cada habitación que opere bajo niveles 3 y 4 de seguridad biológica. Las habitaciones que se destinen a la manipulación con animales, también deben contar con lavabos o pilas, así como campanas de gases, cabinas de flujo laminar y cualquier otro equipo de contención apropiado para cada tipo de trabajo.

Deberá existir un movimiento continuo de aire desde las zonas de menor contaminación hacia las más contaminadas, sin recirculación dentro del animalario. Las áreas quirúrgicas podrían necesitar estar equipadas de instalaciones para la eliminación de los residuos de gases anestésicos; la ventilación forzada también puede ser útil para eliminar gases tóxicos de zonas donde se tratan animales o se fijan tejidos u órganos.

Protección personal

La ropa y el equipamiento de protección personal pueden, prácticamente, proteger cualquier parte del cuerpo contra las salpicaduras, goteos, aerosoles, vapores químicos y otras contingencias que debe afrontar el individuo que trabaja en un animalario. Batas, monos de trabajo, respiradores, docenas de diferentes clases de guantes, cubrecabezas y cubrezapatos y protectores oculares y faciales, se encuentran disponibles en el mercado.

Los guantes representan una gran oportunidad para la protección de las manos, pero la selección ha de efectuarse de acuerdo a la tarea a realizar. Algunas veces son necesarias las combinaciones de diferentes tipos de guantes para la protección frente a riesgos simultáneos, por ejemplo, agentes químicos y cortes. Cuando un guante se desgarre o sufra una cortadura, ha de ser cambiado inmediatamente. Especial atención debe prestarse en la elección del guante, según el tipo de agente químico.

La protección respiratoria puede ser particularmente confusa. Las mascarillas quirúrgicas están diseñadas para apartar del campo

quirúrgico las gotitas que puedan caer de la boca o de nariz de la persona que las utiliza. Estas mascarillas no atrapan o filtran gases ni aerosoles, por lo tanto, no proporcionan gran protección al que las lleva.

Existe otra gran variedad de equipos, fabricados de materiales desechables capaces de filtrar vahos, polvos y diversas partículas, incluyendo los microorganismos transportados en aerosol. Son los denominados «respiradores». Su utilización requiere del usuario pruebas pulmonares funcionales, un cierto entrenamiento en su uso, así como en su mantenimiento y validación. Existen respiradores que protegen parcialmente la cara, mientras que otros la cubren totalmente, todos ellos equipados con cartuchos desechables, respiradores con suministro de aire y otros con aditamentos para una respiración asistida, están disponibles en el mercado para efectuar tareas especializadas en ambientes de alto riesgo.

La elección del tipo de protección respiratoria dependerá del resultado que se quiera obtener. Por ejemplo, las personas en contacto con primates no humanos, a menudo llevan gafas de seguridad o un protector facial más mascarilla quirúrgica; de esta manera el trabajador protege sus mucosas de la orina, heces y esputos, de los animales. Pero si lo que pretende es protegerlo de la exposición a determinados microorganismos presentes en forma de aerosol, entonces es imprescindible el empleo de un verdadero respirador.

Pictogramas

El pictograma es un signo claro y esquemático que sintetiza un mensaje, sobrepasando la barrera del lenguaje, con el objetivo de informar, advertir y/o señalizar.

Existen distintos tipos y modelos, que deben cumplir determinados requisitos y características de tamaño, color y tipo de letra.

Son muy utilizados en la actualidad para informar de riesgos relacionados con la actividad laboral y el manejo de una amplia gama de productos.

Para mayor información sobre los riesgos relacionados con seguridad y salud en el trabajo (incluye pictogramas), y exposición a agentes químicos y biológicos, se recomienda consultar las guías técnicas editadas por el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales y Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

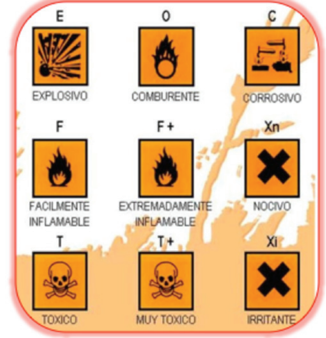












Pictogramas de distintos tipos.

Bibliografía:

— Saiz Moreno L., García de Osma J. L., Compaire Fernández C. *Animales de Laboratorio. Cría, manejo y control sanitario.* Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias. Colección Monografías I.N.I.A., n.º 39, 1983.

— Guía Técnica de Señalización de Seguridad y Salud en el Trabajo. Real Decreto 485/1997, de 14 de abril, BOE n.º 97, de 23 de abril.

— Guía Técnica para la Evaluación y Prevención de los Riesgos presentes en los lugares de trabajo. Relacionados con la exposición a Agentes Biológicos. Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo. BOE n.º 124, de 24 de mayo.

— Guía Técnica para la Evaluación y Prevención de los Riesgos presentes en los lugares de trabajo. Relacionados con Agentes Químicos. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril. BOE n.º 104, de 6 de mayo.

— Directiva 86/609/CEE de la Unión Europea, sobre formación del personal que lleve a cabo procedimientos de experimentación y cuidado de los animales utilizados en ellos.

— Real Decreto 1201/2005 de 10 de octubre de 2005, sobre la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos.

— Zúñiga J. M., Orellana J. M., Tur J. A. *Ciencia y Tecnología del Animal de Laboratorio.* (Vols. I y II). Universidad de Alcalá. Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio (SECAL), 2008.
— *Guía para la Formación en Experimentación Animal.* ICLAS. International Council for Laboratory Animal Science. Ministerio de Ciencia e Innovación, 2009.

CAPÍTULO 2. BIENESTAR ANIMAL

BIOLOGÍA Y MANTENIMIENTO DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN EN RELACIÓN CON EL BIENESTAR ANIMAL

Introducción

El empleo de animales vivos es todavía necesario en investigaciones que redundan en la protección de la salud (humana y animal) y del medio, aunque se considera ampliamente aceptado el objetivo final de sustituir todos los procedimientos con animales de experimentación por otros que no los utilizasen, ya que los animales tienen un valor intrínseco que debe respetarse. Por lo tanto se puede afirmar que todos los pasos normativos y técnicos van dirigidos al reemplazo total tan pronto como sea posible. Mientras ese objetivo teórico se hace factible, la normativa ha tratado de elevar progresivamente el grado de protección de los animales que aún son necesarios en los procedimientos, aplicando el principio de las «tres erres» (reemplazo, reducción y refinamiento), desarrollado en otro punto de este documento.

La legislación europea sobre la materia resulta ser una excelente toma de contacto con la necesidad de estudiar el tema del epígrafe. Las anteriores líneas, que son un extracto del espíritu de la Directiva 2010/63/UE, plasmada en sus consideraciones preliminares, parecen un buen punto de partida para este tema.

El conocimiento de la biología y las técnicas para el mantenimiento de los animales de experimentación tiene un doble propósito. Por un lado, la obtención de animales sanos en un ambiente controlado y estable que permita desarrollar un modelo experimental reproducible. Por otro lado, garantizar las exigencias normativas y éticas en cuanto al bienestar de los animales utilizados para tal fin.

Para alcanzar estos propósitos, es necesario prestar atención a una serie de fundamentos teóricos en los que se basará la correcta obtención del modelo experimental. Entre ellos se encuentran:

— La restricción de las especies utilizadas en experimentación animal.

— El control de las necesidades de alojamiento, alimentación y entorno.
— El desarrollo con las mínimas restricciones de las necesidades fisiológicas y etológicas del animal.
— La verificación frecuente de las condiciones de vida y utilización de los animales.
— La existencia de medidas preventivas y correctivas del dolor, el sufrimiento y la angustia.
— La existencia de medios de transporte y procedimientos de manejo de los animales adecuados a los dos propósitos citados.

A continuación se realizará un breve comentario de cada uno de estos fundamentos.

Las especies que pueden ser utilizadas en experimentación están restringidas en algunos aspectos, y por motivos diversos. Algunas especies deben ser criadas específicamente con el fin de ser utilizadas en procedimientos, con el objeto de que sus antecedentes biológicos, genéticos y conductuales sean bien conocidos y arrojen resultados de calidad en las investigaciones, lo cual facilita la reducción del número de animales utilizados. El uso de los animales capturados en la naturaleza también está restringido, tanto por motivos de bienestar como de conservación, y en especial si se trata de especies amenazadas. El uso de animales domésticos asilvestrados y vagabundos está restringido debido tanto al desconocimiento de sus antecedentes como a la angustia que se les puede generar. También existe una fuerte tendencia a restringir al máximo la utilización de primates no humanos, puesto que plantean intensos problemas de carácter ético y práctico. La legislación evoluciona rápidamente en este aspecto, con una fuerte tendencia a potenciar la utilización de animales de sangre fría y a restringir al mínimo la utilización de primates mientras se consigue el objetivo final del reemplazo total.

Los requerimientos de alojamiento, alimentación y entorno son evidentemente el punto de partida de cualquier explotación animal, independientemente de su objeto. En el caso de la experimentación cobran una importancia añadida, ya que el desarrollo de todo el potencial del animal cubriendo estas necesidades básicas influye tanto en su bienestar como en su respuesta positiva a factores de estrés, y por supuesto evita la invalidación de los resultados experimentales por introducción inadvertida de alteraciones que interfieran con el procedimiento. En el caso del alojamiento y las condiciones ambientales, la legislación ha consolidado unas precisas normas de

manejo que permiten garantizar un adecuado compromiso entre las necesidades del animal y el grado de confinamiento y control que el experimentador necesita.

El desarrollo de las necesidades fisiológicas es objetivo comúnmente alcanzado en cualquier explotación bien diseñada y conducida, ya que normalmente las restricciones fisiológicas conllevan un incumplimiento de la función para la que los animales son mantenidos. El desarrollo de los aspectos higiénicos ha sido muy grande en las últimas décadas y es en lo referente a las necesidades etológicas del animal donde es necesario prestar más atención para detectar errores y garantizar el bienestar. El despliegue de un comportamiento normal es por un lado indicador de bienestar. Por otro lado, hay un cuerpo de doctrina cada vez mayor en los aspectos de enriquecimiento ambiental, esto es, en el desarrollo de medios de estabulación que permitan al animal manifestar más libremente y con mayor interés y actividad su comportamiento. El reto de la forma en que las necesidades etológicas son cubiertas es el delicado equilibrio entre un ambiente adecuado pero que no permita que la variabilidad en los comportamientos desencadene una falta de homogeneidad del reactivo biológico y se convierta en un factor de alteración inadvertida. En este sentido, puede afirmarse que las necesidades etológicas también pueden satisfacerse de una manera estandarizada, y en todo caso se considera más adecuado asumir la preeminencia del refinamiento sobre la reducción: si bien esta última se beneficia de una mayor estandarización, resulta a menudo más aceptable asumir un mayor número de animales utilizados si el bienestar de los mismos es mayor.

La verificación de las condiciones de vida y utilización de los animales servirá precisamente para evaluar el grado de conformidad del bienestar de los animales tanto a los propósitos de su uso como a los requisitos legales y guías éticas de sus condiciones de vida. Ya que el bienestar no es cuantificable, esta verificación permitirá estimarlo mediante observaciones indirectas. En este proceso será necesario tomar en consideración indicadores de salud, indicadores del estado fisiológico del animal, análisis del comportamiento, etc.

La existencia de medidas preventivas y correctivas del dolor, el sufrimiento y la angustia representan la cara más visible del bienestar animal, y han protagonizado numerosas investigaciones y revisiones, por lo que el investigador deberá estar familiarizado con los últimos avances en la materia. En el epígrafe correspondiente se proporcionarán unos criterios básicos para afrontar este delicado problema.

La existencia de medios de transporte y procedimientos de manejo de los animales tiene una doble influencia en el bienestar y en los resultados de la investigación, y por lo tanto deben estar cuidadosamente planificados para que estén adaptados a las necesidades de cada especie y cada momento puntual.

En los siguientes apartados se intentarán abordar los fundamentos que deben ser tenidos en cuenta para una adecuada toma de decisiones, evitando sin embargo la profusión de datos concretos, que deberán ser consultados una vez conocidos al menos los criterios aquí expuestos.

Especies animales utilizadas en experimentación

Consideraciones preliminares

No todos los animales utilizados en la experimentación animal son uniformes y de la misma calidad como «reactivo biológico». En muchas ocasiones se necesitan animales homogéneos y que en el experimento ofrezcan una respuesta uniforme al mismo estímulo. Ya anteriormente quedó establecida la restricción relativa del número de especies utilizadas en experimentación, con objeto de garantizar la calidad de los resultados de la investigación. En este sentido puede afirmarse que la legislación es cambiante pero firme en su visión de futuro. Las especies más asentadas, tanto en la actualidad normativa nacional como en el futuro marco comunitario, en cuanto a la necesidad de utilizar animales criados específicamente para este fin, son las siguientes:

- Ratón (*Mus musculus*).
- Rata (*Rattus norvegicus*).
- Cobaya (*Cavia porcellus*).
- Hámster dorado (*Mesocricetus auratus*).
- Conejo (*Oryctolagus cuniculus*).
- Primates no humanos.
- Perro (*Canis familiaris*).
- Gato (*Felis catus*).

La presencia de otros animales como la codorniz (*Coturnix coturnix*) probablemente será modificada en el futuro. El hámster enano chino (*Cricetulus griseus*), el jerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), la rana (*Xenopus sp.*) y el pez cebra (*Danio rerio*) serán por el contrario incluidos. La tendencia respecto a los primates es, como ya se dijo, la reducción total en el futuro.

El control sobre el origen de estas especies permite la deseable homogeneidad en la experimentación y disminuye la angustia del animal, ya que desde su nacimiento está habituado a sus condiciones de vida.

Todo esto no excluye la posibilidad de utilizar otras especies, siempre y cuando procedan de centros de cría autorizados o se cuente con alguna exención a la norma general. Entre las especies más utilizadas de entre las no incluidas en la lista interior se encuentra el cerdo (*Sus scrofa*).



Cerdo *Sus socrofa*

Especies y razas

A continuación se realizará un breve comentario acerca de las especies y razas más frecuentemente utilizadas en experimentación.

Ratón: Es el animal de laboratorio más utilizado, debido a su pequeño tamaño, su prolificidad y su polivalencia. En la actualidad están disponibles para la investigación biomédica un gran número de cepas, tanto consanguíneas (la primera, la DBA/2, se obtuvo en 1909) como no consanguíneas. Una de las razas más importantes es la Swiss-Webster, origen de muchas de las líneas actualmente usadas.

Rata: La rata de laboratorio procede de la rata salvaje, originaria de Asia. Su cría en cautividad comenzó en Europa en el siglo XIX (siendo la primera especie producida con fines experimen-

tales). A principios del siglo XX, el Instituto Wistar de Filadelfia (EE. UU.), origen de la mundialmente conocida cepa del mismo nombre, se dedicó de manera intensa a la producción de ratas para experimentación, tras el ratón. Son importantes las razas albinas Wistar y Sprague-Dawley; también Fischer y Long-Evans. La raza Wistar (CFHB), ejemplar albino de pequeño tamaño introducido en el Instituto Wistar de Estados Unidos a principios del siglo XX por H. H. Donaldson es la más polivalente en su utilización en experimentación animal. Su alta prolificidad y su larga vida, junto con una especial resistencia a desarrollar tumores espontáneos, la hacen ideal en algunos estudios de tipo crónico. La raza Sprague-Dawley (CFY) es también albina, y se manifiesta como un animal resistente y prolífico. La raza Fischer (F344), está compuesta por animales albinos, dóciles, de pequeño tamaño y muy fáciles de manejar. La raza Long-Evans, obtenida por un trabajo de selección por J. A. Long y H. N. Evans en 1915, es una rata de tamaño considerado medio, muy vivaz y con pelaje negro, siendo su expectativa de vida relativamente larga.

Cobayo: En investigación se han empleado clásicamente sobre todo cinco cepas de cobaya: inglesa de pelo corto, Duncan-Hartley y Hartley (albinos derivados de la inglesa) cepa 2 y cepa 13 (tricolores, rojo, blanco y negro). Actualmente se citan como importantes las razas Dunkin-Hartley (albina), Abisinia, Peruvian y Yorkshire. Los Dunkin-Hartley son cobayas albinos de gran tamaño y muy dóciles. Son tremendamente emotivos y asustadizos. Presentan un alto grado de resistencia. El cobayo Abisinio, con pelo áspero y duro, distribuido en rosetas, es un animal muy vivaz y de carácter independiente, con una notable inteligencia. El cobayo Peruvian, de pelo largo, liso y sedoso, es una raza muy sensible a las corrientes de aire y al frío.

Conejo: A pesar de una serie de inconvenientes, entre los que cabe citar su sistema nervioso autónomo inestable, su fragilidad vascular y ósea, su estado sanitario a menudo poco satisfactorio, su sensibilidad a los anestésicos y su tendencia a la obesidad, es un animal todavía muy empleado. Predominan las razas New Zealand White y American Dutch; también Gigante de Flandes, California, Azul de Beveren y Gigante de España. La raza Nueva Zelanda Blanco es un tipo de animal muy utilizado en experimentación animal, de pelaje blanco, muy fértil y prolífico pero de temperamento algo nervioso. El Gigante de Flandes es un animal posiblemente de origen americano, aunque se cría con bastante popularidad en Bélgica, y es una raza de gran tamaño con diversas tonalidades de pelo como la grisácea, azulada, blanco puro y negro, muy susceptible a las en-

fermedades, con crecimiento lento y que presenta dificultades para la reproducción por su escasa fecundidad. El conejo Californiano presenta un cuerpo largo y cilíndrico, posee pelaje blanco con manchas y tiene un temperamento nervioso. El Azul de Bereven es un animal de tamaño mediano y presenta una alta fertilidad. El Gigante de España es una raza de gran tamaño, producto de un cruce entre el conejo común y el gigante de Flandes, prolífica y vivaz, por lo que requiere un mayor espacio en la jaula.

Gato: se utilizan diversas razas, aunque es una especie en retroceso. El gato Europeo es un animal de pelo corto, dócil y de una aceptable corpulencia. El gato Abisinio también de pelo corto, es otra de las razas utilizadas.

Perro: El perro ha proporcionado una innumerable cantidad de datos experimentales; su tamaño, su buen comportamiento y su disponibilidad han permitido estudios en todas las disciplinas del saber biosanitario. La raza Beagle es la que mejor se presta a los condicionamientos de la experimentación animal, por su pequeño tamaño, su resistencia a las enfermedades y su gran docilidad. El Beagle es un perro de origen británico, de excelente olfato, utilizado en jauría para la caza del zorro y otras especies cinegéticas y ampliamente estudiado, y tiene una característica anatómica de interés, ya que sus vasos son resistentes a la ateromatosis.

Cerdo: se utilizan especialmente las razas miniatura Göttingen, Yucatán y otras. Es el denominado normalmente como mini-pig el más apreciado para la experimentación animal por su tamaño y gran resistencia, aunque su coste sea más elevado y entre estos destacan el Göttingen y Yucatán. Otros animales utilizados son la raza de carne Hampshire, originaria de Inglaterra, muy prolífica, la raza Landrace, animales largos de forma fusiforme y color rosado, la raza Duroc-Jersey, caracterizada por su elevada precocidad y fecundidad, y la raza Yorkshire, de animales largos, anchos, que poseen buena alzada.

Oveja: Son animales gregarios, que se mantienen mejor sueltos y agrupados que aislados. Como rumiantes, deben pasar muchas horas al día procesando los alimentos en decúbito. Las ovejas son animales que normalmente presentan dos ciclos sexuales anuales. Dependiendo de la raza nacen 1 o 2 crías por parto. Se tiende a buscar razas de reducido tamaño. Para la cirugía son mejores las de producción de lana, que presentan poca grasa, pero esta misma lana puede llegar a ser un inconveniente en otro tipo de investiga-

ciones. La raza Merino presenta animales de capa blanca, de larga vida, resistentes y con alta tasa de supervivencia de los corderos, y la raza Suffolk, de cabeza negra, presenta una reproducción rápida pero con una alta tasa de fallecimientos entre su descendencia.

Primates: se utilizan fundamentalmente el macaco cangrejero (*Macaca fascicularis*), el tití común (*Callithrix jacchus*) y el mono Rhesus (*Macaca mulatta*). El mono Rhesus ha sido desde el punto de vista histórico uno de los más conocidos por el desarrollo en ellos de los trabajos relacionados con el descubrimiento del factor Rh de los grupos sanguíneos y también de la puesta a punto de la vacuna contra la poliomelitis, pero el denominado macaco cangrejero o de Java presenta una más fácil adquisición, un carácter menos agresivo y se ha posicionado como uno de los más utilizados en experimentación animal.

Estandarización genética

Cuando forma parte central del proceso de investigación, el animal que sirve de modelo debe cumplir unas condiciones de homogeneidad que, debido a la estabilidad de las condiciones ambientales en que vive, debe proceder generalmente del control sobre su genotipo.

Normalmente los animales de experimentación presentan una dinámica de población propia de una colonia, radicalmente diferente a la de la población natural. Si se permite la reproducción en la colonia, todos los animales tendrán un cierto grado de parentesco. Si además se dirige la reproducción siguiendo determinados criterios, nos hallamos ante la obtención de cepas.

Cada experimento en particular puede tener unos requerimientos diferentes en cuanto a su isogenicidad, pero en el caso de la rata y el ratón es frecuente la búsqueda de un elevado grado de esta característica. Según el grado de isogenicidad de los productos se puede hablar de cepas no consanguíneas (destinadas a producir animales no homogéneos pero con características comunes que garanticen la reproducibilidad del modelo) y de cepas consanguíneas, conjunto de animales considerados homogéneos. La frontera de la así considerada consanguinidad se establece para el ratón después de cruces entre hermanos o padres e hijos durante al menos 20 generaciones. Los productos así obtenidos tendrán un grado máximo de homocigosis. También es posible obtener híbridos de primera generación mediante cruces entre cepas consanguíneas, y ello

puede resultar muy interesante para algunos experimentos, ya que este tipo de híbrido mantiene la máxima isogenicidad alcanzando el máximo grado de heterocigosis, haciendo además reaparecer el vigor híbrido perdido. A partir de híbridos de primera generación y mediante un sistema de cruces retrógrados es posible también obtener líneas congénicas, que difieren entre sí en la homocigosis o heterocigosis de un solo carácter o un pequeño número de ellos.

Existen más modalidades de reproducción dirigida para la obtención de los productos buscados, complementadas con las técnicas de transgenización y clonación pero su descripción excede los propósitos de este texto. Normalmente son los roedores los sometidos a estos procesos de estandarización. No es habitual obtener colonias consanguíneas de especies como el perro, el cerdo, etc.

Estandarización microbiológica

En los casos en que sea necesario estudiar, entre otros aspectos, las interrelaciones entre la flora microbiológica normal o patógena y el organismo, las interrelaciones entre diferentes microorganismos en el hospedador, las infecciones, las terapias antitumorales o los procesos que cursan con inmunosupresión puede ser extremadamente útil o incluso imprescindible poder ejercer algún tipo de control o al menos tener el conocimiento acerca de la flora microbiana presente en el animal que sirve de modelo. La flora presente se denomina biota, y la disciplina que permite su conocimiento, gnotobiología.

Por ello, según el grado de conocimiento o control que el experimentador tiene sobre la flora microbiana de los animales, estos se pueden clasificar en animales gnotobióticos, con una flora conocida, y animales agnotobióticos, que poseen, al menos parcialmente, una flora normal y por lo tanto variable.

La obtención de un animal gnotobiótico normalmente comienza por producir un animal axénico, libre de todo germen. Si posteriormente se introduce un microorganismo o microorganismos conocidos a este animal, normalmente por vía digestiva, se obtiene un producto gnotoxénico.

En cuanto a los animales agnotobióticos, el desconocimiento parcial sobre su flora no significa una total ausencia de control. De hecho, es posible obtener animales de esta categoría que sean SPF (libres de patógenos específicos) o PF (libres de patógenos) y que manifiesten sin embargo una flora normal, denominándose entonces

heteroxénicos. Atendiendo a esta clasificación, se denomina holoxénicos a los animales convencionales aunque libres de enfermedades y neoholoxénicos a los que fueron axénicos o heteroxénicos y han perdido esta cualidad, convirtiéndose en convencionales.

La obtención y mantenimiento de animales con distinto grado de conocimiento acerca de su flora microbiana son posibles gracias a técnicas de cesárea aséptica, transferencia de embriones o tratamientos antibióticos prolongados, asociados a métodos de estabulación en aislamiento y una dieta adecuada para mantener su estado microbiológico y su homeostasis proclive a desequilibrios.

Alojamiento, alimentación y entorno

Macroambiente

Hay determinados factores que se consideran principales en el establecimiento de unas adecuadas condiciones de ambiente para los animales. Estos factores son fundamentalmente la ventilación, la temperatura, la humedad relativa, la iluminación y el ruido, y deben ser los correctos tanto por la influencia que tienen sobre la calidad de la investigación como por tratarse de un requisito legal. De hecho los parámetros entre los que deben oscilar estos factores están perfectamente definidos en la normativa de referencia, en ocasiones para cada especie y en ocasiones de una forma genérica.



Establo de grandes animales del Servicio de Medicina y Cirugía Experimental

La ventilación, que desempeña un factor clave en la calidad del aire interior y es por lo tanto de influencia decisiva en la prevención de enfermedades infecciosas y presencia de polutantes, debe mantenerse en un valor guía de 15 a 20 renovaciones/hora. Este nivel de ventilación es, como se podrá apreciar, relativamente exigente, como corresponde a la condición de sala controlada que tiene un bioterio, y requiere a menudo una instalación compleja y bien mantenida para equilibrar la necesidad ambiental con el consumo energético que implica.

La temperatura se debe mantener en una horquilla que permita a los animales desplegar sus mecanismos de termorregulación sin que ello afecte a su bienestar. Algunas especies se pueden mantener a temperaturas tan bajas como 10°C y otras a temperaturas tan altas como 28°C, pero en líneas generales se puede decir que una instalación capaz de mantener 20°C podrá albergar a la mayoría de especies utilizadas. En todo caso, la legislación indica siempre la horquilla de temperatura aplicable a cada especie.

La humedad relativa ideal para la mayoría de especies ronda el 55%. Una humedad excesiva puede conducir a la activación de infecciones latentes, a una mala evaporación de las camas produciendo acúmulos excesivos de amoniaco, etc. Los valores excesivamente bajos de humedad, por otro lado, pueden generar ambientes con exceso de polvo del material de cama y el alimento y sequedad en las mucosas, produciendo problemas respiratorios. Este factor es, de todas formas, más crítico en roedores y lagomorfos, siendo el perro y el cerdo menos exigentes en cuanto a los límites de humedad ambiental.

La iluminación debe diseñarse desde tres puntos de vista. Por un lado debe asegurarse una intensidad adecuada y uniforme en todos los animales de cada sala. También debe existir una programación del sistema que permita el control sobre los ciclos de luz y oscuridad; normalmente se prefiere mantener un fotoperiodo constante, salvo en casos especiales. Y por supuesto deberá garantizarse que el sistema sea seguro, tanto en su funcionamiento como en su mantenimiento higiénico.

El ruido debe ser moderado, habiéndose propuesto un límite de 55 dB como norma general. Puesto que la audición de los animales difiere de la humana, en ocasiones será necesario prestar atención a instrumentos que generen frecuencias inaudibles pero molestas para los animales. Normalmente este cuidado deberá ser tenido

con fuentes de altas frecuencias, tales como algunos elementos mecánicos y componentes electrónicos.

Microambiente

La mayor parte de los animales de laboratorio pasan toda su vida en una jaula. Su capacidad de afrontar los procedimientos depende en gran medida de su capacidad para afrontar este ambiente limitado.

Una de las primeras premisas para el alojamiento en jaulas es respetar el carácter gregario o social de las especies que lo son o las necesidades de alojamiento individual en otras. En definitiva, se deben formar grupos armónicos cuando esto resulte necesario.

El espacio disponible es probablemente el siguiente factor a considerar. La convivencia armónica, el pleno desarrollo de la etología y el posible enriquecimiento ambiental de los habitáculos se ve imposibilitado por un espacio demasiado pequeño. Pero tampoco debe pensarse en una correlación total entre el espacio disponible y el bienestar. Por ejemplo, demasiado espacio vacío desencadena en ocasiones agresiones territoriales entre machos de algunas especies.

El tipo de suelo es otra de las decisiones importantes a la hora de definir el microambiente. En algunas ocasiones podrán utilizarse suelos perforados y en otras suelos sólidos con cama, pero siempre manteniendo un equilibrio entre las necesidades de manejo y las necesidades del animal.

La iluminación es un factor macroambiental del animalario, pero en términos microambientales es necesario prestar atención a determinadas necesidades particulares, como prever la sensibilidad de las razas albinas, dar a los animales la posibilidad de construir nidos para protegerse de la luz excesiva y estudiar las diferencias de iluminación entre jaulas a distintas alturas cuando están apiladas. Este mismo efecto es aplicable a la temperatura, que puede variar considerablemente entre las jaulas más elevadas y las más bajas.

Otros factores importantes son la frecuencia de limpieza o la forma de efectuarla, que pueden en ocasiones desencadenar respuestas de sobreactivación que derivan en conductas agresivas; el manejo de los olores; el tipo de cama, con sus olores propios; los residuos químicos, etc. El tipo de contacto con los humanos también es un factor a considerar. Además de necesitar un manejo cuidadoso, algunas especies se benefician a menudo de una interacción más intensa con los cuidadores.



Ratario. Se aprecia la dificultad para mantener una iluminación uniforme

La estructura del microambiente puede manipularse mediante técnicas de enriquecimiento ambiental. Con ello se pretende estimular las conductas de exploración y reducir el aburrimiento. Dependiendo de la especie, pueden añadirse accesorios para escalar, balancines, material de cama, se puede dispersar el alimento en la jaula, etc. Se ha comprobado que en muchos casos, contra lo que se podía esperar, el enriquecimiento no solo no aumenta la variabilidad de la respuesta al procedimiento experimental, sino que la reduce.

Una vez citados los principales factores que influyen en el microambiente, es necesario remitir al lector a la normativa vigente específica que determina los alojamientos mínimos para cada especie.

Nutrición

Evidentemente, proveer a los animales una alimentación que satisfaga sus requerimientos nutricionales es imprescindible para asegurar unos resultados experimentales fiables y una base sólida para el bienestar del bioterio. Por lo tanto, la primera premisa que debe cumplirse es que la dieta suministrada tenga una composición adecuada, esté ajustada a las exigencias del experimento en curso y posea una correcta palatabilidad. Para ello, se deberá llevar a cabo el estudio de las necesidades de cada especie y, si procede, de cada investigación en concreto. Por otro lado, también puede contemplarse en ocasiones la posibilidad de ofrecer diferentes artículos alimenticios a los animales, con el objeto de que manifiesten sus preferencias.

Otra de las decisiones importantes es la forma en que se alimenta a los animales. La alimentación *ad libitum* es la modalidad elegida en muchas especies, pero en algunas investigaciones podría ser necesario revisar la conveniencia de efectuarla así. Por otra parte, restringir el suministro de alimentos a determinadas horas del día implica un estudio de las preferencias de la especie, teniendo en cuenta el ritmo circadiano de la misma, ya que utilizar momentos inadecuados del día para alimentar puede provocar efectos indeseados. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de distribuir la comida de forma que el animal deba esforzarse por obtenerla, al menos en cierta proporción, aunque es cierto que el factor de novedad que representa para el animal puede tener una duración limitada.

En definitiva, más allá de la satisfacción de los requerimientos nutricionales, al diseñar un mantenimiento o un experimento concreto pueden tenerse en cuenta otros factores con el objetivo de incrementar las posibilidades de bienestar. Si bien podría pensarse que las variaciones introducidas podrían entrar en conflicto con la necesaria estandarización, en realidad las conductas demasiado estereotipadas introducen a veces una importante variabilidad individual, mientras que un aumento del bienestar en la alimentación produce animales fisiológicamente más equilibrados y homogéneos.

Necesidades fisiológicas y etológicas

Actualmente se consideran las necesidades fisiológicas como necesidades últimas, en el sentido de que si la actividad en cuestión no se realizase se verían en peligro funciones vitales del individuo. La ingesta de alimentos y líquidos y el descanso entrarían claramente dentro de esta definición.

Existe otra categoría de necesidades, las consideradas etológicas o próximas, que cuentan con una motivación fuerte del animal pero no conllevan la muerte en caso de incumplimiento.

Asumido que el conocimiento de las características biológicas básicas de la especie y de la legislación asegura la atención adecuada de las necesidades fisiológicas, se dedicarán unas líneas a tratar el segundo aspecto. En este terreno, sin embargo, es preciso destacar que se parte de una información que todavía es escasa y requiere más investigación.

Una de las líneas de aproximación posibles está representada por la teoría de la preferencia, según la cual el nivel de bienestar

estaría relacionado con la satisfacción de las preferencias (teoría del éxito, por tanto). Un ambiente más acorde con las preferencias, por lo tanto, debería redundar en un mayor bienestar. La raíz de este planteamiento está relacionada con un esquema de analogía con el ser humano. El escollo de esta teoría consiste en la mayor o menor incapacidad del animal para experimentar o reconocer preferencias a largo plazo, ya que el bienestar en este caso nace del hecho de que el individuo se de cuenta de que está eligiendo su preferencia. Sí parece ser relevante, en cambio, la medida de la intensidad de la preferencia a la hora de diseñar ambientes.

Otra línea posible consiste en considerar el potencial etológico de la especie como el más adecuado para el bienestar del individuo. Es decir, el animal debería poder expresar su naturaleza para alcanzar un adecuado bienestar. Es preciso ser cauto con este planteamiento, ya que muchas conductas en la naturaleza son adaptativas y presuntamente no añaden ningún bienestar a la vida del animal, y por lo tanto sería tal vez contraproducente permitir el despliegue de todas ellas.

Un enfoque más fisiológico es el representado por indicadores de esta naturaleza para evaluar el bienestar. En esta línea de pensamiento, una animal en buen estado debería presentar un reflejo de su correcta homeostasis en datos objetivos (tasas de mortalidad, éxito reproductivo, actividad adrenal, etc., por poner solamente unos ejemplos). Esta línea resuelve el problema anteriormente planteado de la incapacidad de los animales de manifestar preferencias que redunden en un beneficio fisiológico a largo plazo, pero no resuelve otros.

Como muchas veces ocurre en ciencia, la tendencia más aceptada es un enfoque holístico de la satisfacción de las necesidades etológicas. Se acepta que la medida del bienestar ha de asentarse tanto en parámetros conductuales como fisiológicos, y que el equilibrio bien estudiado dirigido a permitir al animal cierta libertad para expresar comportamientos complejos que no representen perjuicios a largo plazo y que se encuentren entre sus preferencias más intensas. En este sentido, la tendencia es introducir técnicas de enriquecimiento ambiental que aporten estímulos que recreen algún detalle del entorno natural del animal, lo cual puede mejorar el bienestar del bioterio y por lo tanto, como ya se apuntó anteriormente, incrementar la calidad de la investigación.



Estabulación de *Canis familiaris* al aire libre, como alternativa de enriquecimiento respecto a la estabulación interior

Verificación de las condiciones de vida y utilización

La atención al bienestar animal implica la prevención y mitigación del sufrimiento, pero por supuesto debe tener su origen en la presencia en la explotación de animales sanos y bien adaptados al medio.

Por este motivo, el manejo del bioterio debe incluir procedimientos de verificación de determinados indicadores de bienestar incluso en ausencia de procedimiento experimental, y por supuesto en el curso de este. Si bien el problema de los indicadores de bienestar se ha tratado parcialmente en el anterior epígrafe, conviene citar los principales conceptos manejados en este campo.

Un indicador evidente es el estado de salud de los animales, entendido no solamente como ausencia de enfermedad, sino como una conservación de la adecuada homeostasis en equilibrio con el entorno, motivo por el cual suele complementarse este indicador con parámetros analíticos generales indicativos de este equilibrio y, en caso necesario, con parámetros analíticos predictores de estrés agudo o crónico (catecolaminas, ACTH, cortisol, etc.), teniendo en cuenta no obstante que la interacción con el animal para obtener las muestras necesarias puede ser por sí misma un factor estresante. Si se utilizan estos indicadores objetivos como medida del bienestar, será necesario predefinir cuales son los límites críticos que obligarán a desestimar el empleo de un animal en una investigación concreta, o de lo contrario esta verificación carecería de sentido.

Otro indicador de bienestar fundamental es la observación del comportamiento. Tiene la enorme ventaja de que no requiere una interacción estresante para el animal, es un detector precoz de problemas y puede tener un gran valor diagnóstico si se interpreta correctamente. Como ya se comentó anteriormente, ni la comparación del comportamiento con sus congéneres silvestres ni el principio de analogía con el ser humano ni los tests de preferencia, por separado, ofrecen una imagen completa de las carencias de los animales en relación con el medio, pero es posible utilizar parcialmente todos estos criterios para detectar deficiencias en el bienestar de los animales que interfieran con la ética o los resultados de la investigación.

Otro de los indicadores de bienestar importantes es el estudio de los signos de éxito biológico. En instalaciones de cría, por ejemplo, el éxito reproductivo es un buen ejemplo de este conjunto de indicadores.

Integrar los factores descritos en un contexto de estudio de las situaciones de estrés permite una imagen más completa del bienestar. En el llamado síndrome general de adaptación se reconocen generalmente tres fases bien diferenciadas, denominadas de alarma, de resistencia y de agotamiento, caracterizadas en esencia y respectivamente por la secreción de catecolaminas, la intervención de los glucocorticoides y el fracaso de los mecanismos reguladores. Al asociar los datos laboratoriales con los comportamentales se pueden detallar las relaciones precisas del comportamiento con las dos primeras fases, que son adaptativas, y con la tercera, que es



Consulta del Servicio de Medicina y Cirugía Experimental

perjudicial. Cada especie de laboratorio importante cuenta ya con guías de reconocimiento del estrés con un listado de signos clave que será conveniente consultar para llevar a cabo una adecuada verificación siguiendo los criterios de este epígrafe. En este contexto, la detección de comportamientos de conflicto, estereotipados (repetitivos sin función aparente) o deletéreos (con efectos adversos para el individuo), que suelen aparecer en fases de estrés crónico no adaptativo, es una parte importante del indicador.

Prevención y corrección del dolor, el sufrimiento y la angustia

La evaluación del dolor y sufrimiento es crucial para asegurar los resultados de la investigación y simultáneamente es un punto clave en el cumplimiento de las obligaciones éticas del investigador. Hace ya tiempo que se sabe que este aspecto tan importante no podía estar sujeto a una evaluación meramente antropomórfica, o incluso al tratamiento de todas las especies animales utilizadas con criterios idénticos, como frecuentemente había sucedido en el pasado. Puesto que parece claro que es poco realista esperar una respuesta idéntica en todos los sujetos, es necesario otro tipo de valoración. La introducción de criterios objetivos permite un asesoramiento fino en cuanto al procedimiento más adecuado en cada caso y, marcadamente, en cuanto a la elección del tipo y posología de los analgésicos a utilizar en cada caso. En efecto, una inadecuada valoración en este aspecto puede llevar tanto a la insuficiente administración de analgésicos como a un uso inapropiado de un analgésico potente.

La necesaria objetividad comienza por conocer la distinta sensibilidad de cada parte de la economía del animal al dolor. En este sentido, son muy útiles las guías de la *Federation of Laboratory Animal Science Associations* (FELASA), según las cuales los tejidos se pueden ordenar de mayor a menor sensibilidad al dolor. En el extremo más sensible se situarían por ejemplo la córnea, la pulpa dentaria y los testículos, y en el extremo más refractario se situaría el encéfalo. Será, por lo tanto, necesario consultar la sensibilidad específica de los tejidos afectados por cada procedimiento para comenzar la preceptiva valoración.

Otro de los factores a evaluar será el tipo de procedimiento a realizar. Para ello, se utiliza frecuentemente a escala holandesa de severidad. Esta u otra análoga (escala suiza, metodología de la *Laboratory Animal Science Association* [LASA], etc.) deberá consultarse para un correcto asesoramiento. En este tipo de escalas, se

suelen clasificar los procedimientos en severidad baja (por ejemplo, obtención de una muestra de sangre), severidad media (por ejemplo, intervención quirúrgica bajo anestesia) o severidad alta (por ejemplo, aplicación de estímulos dolorosos). En líneas generales, los procedimientos con severidad media o alta deben contar con medidas paliativas del dolor y criterios de punto final. Este criterio de valoración está sujeto a frecuentes revisiones, en especial atendiendo a la capacidad de la escala de predecir la severidad real del procedimiento y no simplemente suponer la severidad estimada *a priori*, por lo que el investigador deberá estar familiarizado con el estado actualizado de este debate.

Una vez realizado el procedimiento, si este es quirúrgico, o una vez en curso, si es médico, es frecuente recurrir a la supervisión de los signos de dolor. En general pueden utilizarse escalas basadas en el aspecto general, el comportamiento espontáneo, el comportamiento inducido, la pérdida de peso y las constantes clínicas, pero en las diferentes especies pueden aplicarse escalas más adecuadas a cada animal que será preciso conocer. Así, por ejemplo en el perro cobran importancia aspectos como la postura, la vocalización y el estado mental, en roedores se deberá prestar atención a rasgos como la automutilación, mientras que en el cerdo rasgos como el rechinar de dientes y la agresividad pueden ser más predictivos que enotras especies.

Para finalizar con este apartado, es necesario recalcar que deberán establecerse procedimientos normalizados en los aspectos de analgesia, anestesia y eutanasia, fundamentales para considerar adecuadamente prevenidos y corregidos los aspectos descritos en este epígrafe, y que no se tratarán aquí por estar presentes en otros capítulos de este manual.

Manejo y transporte

Los animales utilizados en experimentación son susceptibles al sufrimiento, o ausencia de bienestar, como ya ha quedado establecido. Pero una reducción muy significativa de este efecto puede conseguirse mediante unas adecuadas interacciones entre el ser humano y el animal y unas técnicas experimentales refinadas. Por otro lado, el manejo de los animales puede influir considerablemente en su bienestar, pero también en los resultados de la investigación, y por lo tanto es deseable introducir un criterio de mejora continua en este aspecto para minimizar la interacción estresante con el cuidador.

Terminaremos, pues, este inventario de factores abordando el manejo y el transporte.

Al afrontar un experimento será necesario frecuentemente interactuar con el animal, muchas veces procediendo a su contención o inmovilización. Por lo tanto, será preciso conocer las particularidades de la especie, y, en ocasiones, las diferencias de comportamiento o manejabilidad de cada sexo o incluso cada edad y estado fisiológico dentro de una misma especie. En general se puede decir que algunos animales son de difícil manejo (cerdos, primates), mientras otros son generalmente fácilmente manejables (perros, cobayas). En todos los casos será necesario conocer los signos de estrés en cada especie, ya sean reflejos de huida, intentos de mordedura, vocalizaciones, inmovilidad, etc. En líneas generales puede decirse que un manejo firme pero cuidadoso, proporcionando al animal un apoyo para sus extremidades y una opción de ocultarse funciona bien para los roedores, mientras que animales más proclives al «entrenamiento», como el perro, pueden beneficiarse de una aclimatación al entorno donde van a ser manejados habitualmente y de un refuerzo positivo al realizar el procedimiento.

Algunos procedimientos habituales deben mantenerse entre ciertos parámetros de buenas prácticas. Así, por ejemplo, en la toma de muestras de sangre es preciso tener en cuenta que el límite deseable es un 10% de la volemia. Normalmente se utiliza la punción de una vena superficial para este fin. La cefálica es una buena opción para el perro, la vena marginal de la oreja para el cerdo y el conejo, la yugular también para el conejo y roedores, y las punciones en la cola también para estos últimos. En cuanto a la administración de sustancias, debe elegirse el método que consiga el doble objetivo de causar una mínima molestia al animal y ser una técnica simple y fácilmente reproducible.

Por último, se dedicarán unas líneas al factor del transporte de los animales, que puede influir poderosamente en su bienestar, y por lo tanto en los resultados de la investigación. Desde este punto de vista, el transporte (sea corto o largo) ha de ser contemplado como un factor de estrés, que somete al animal a esfuerzos fisiológicos intensos y puede predisponerlo al padecimiento de enfermedades, y el reto consiste, por lo tanto, en reducir todo lo posible el impacto de este factor, fundamentalmente mediante medidas procedimentales y de planificación, ya que la verificación y monitorización del bienestar durante el transporte puede ser frecuentemente difícil. Por lo tanto, todos los elementos del transporte deben ser considerados

cuidadosamente: el examen inicial de los animales para determinar si están en condiciones de ser transportados, las condiciones precisas del contenedor de transporte, el ambiente en su interior y los animales contenidos en cada uno, la dieta durante el viaje, y, por supuesto, el plan de viaje.

Una vez finalizado el transporte, será necesario un periodo de adaptación del animal a su nueva ubicación, que como mínimo se estima en unos tres días en roedores y un tiempo variable (incluso semanas) en animales con una percepción más compleja de su entorno. En ocasiones deberá valorarse también el posible impacto de la llegada de los animales transportados sobre los preexistentes en el lugar de destino.

Resumen

En este capítulo se ha intentado poner de manifiesto la estrecha relación entre la biología de los animales de experimentación y las técnicas básicas que deben utilizarse para garantizar un bienestar compatible con la investigación. Puesto que el experimento nace de la elección de un modelo biológico, será necesario conocer las restricciones legales iniciales de la especie, su biología y necesidades fisiológicas y etológicas, y las opciones de optimización de su entorno. Una vez alojado el modelo biológico en condiciones de homeostasis, será necesario definir los procedimientos en cuanto a su severidad y obrar en consecuencia, estableciendo los oportunos métodos de verificación de que la investigación sigue los cauces debidos. Todo ello requiere por parte del grupo de trabajo de una serie de conocimientos que se basan en las directrices esbozadas en los párrafos anteriores y que deberán profundizarse *ad hoc* con objeto de cada investigación particular.

Bibliografía

- Flecknell PA. *Refinement of animal use-assessment and alleviation of pain and distress*. Lab Anim. 1994 Jul;28(3):222-31.
- Kaliste E, Ed. *The welfare of laboratory animals. Animal welfare series, vol. 2.* Dordrecht: Springer, 2007.
- Pérez García CC, Díez Prieto MI y García Partida P (coords). Introducción a la experimentación y protección animal. León: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de León, 1999.
- Swallow J., Anderson D., Buckwell A. C., Harris T., Hawkins P., Kirkwood J., Lomas M., Meacham S., Peters A., Prescott M., Owen S., Quest R., Sutcliffe R., Thompson K.; *Transport Working Group,*

Laboratory Animal Science Association (LASA). Guidance on the transport of laboratory animals. Lab Anim. 2005 Jan;39(1):1-39.

– Zúñiga J., Orellana J. M., Tur J. A. (dirs.). *Ciencia y tecnología del animal de laboratorio*. Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá de Henares. Servicio de Publicaciones, 2008.

– Zúñiga, J. «Principios de bienestar aplicados a la experimentación animal. En: *Bienestar Animal: experimentación, producción, compañía y zoológicos*». Libro de Resúmenes del II Curso sobre Bienestar Animal. Córdoba: Universidad de Córdoba, 2003; 53-61.

CAPÍTULO 3. ANALGESIA, ANESTESIA Y EUTANASIA DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

DOLOR ANIMAL

La IASP (International Association for the Study of Pain) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable, con daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño. El dolor se produce cuando llegan a distintas áreas corticales del SNC un número de estímulos suficientes a través de un sistema aferente normalmente inactivo, produciéndose no solo una respuesta refleja, ni solo una sensación desagradable, sino una respuesta emocional con varios componentes:

- Componente sensorial-discriminativo: hace referencia a cualidades estrictamente sensoriales del dolor, tales como su localización, calidad, intensidad, y sus características temporales y espaciales.
- Componente cognitivo-evaluativo: analiza e interpreta el dolor en función de lo que se está sintiendo y lo que puede ocurrir.
- Componente afectivo-emocional: por el que la sensación dolorosa se acompaña de ansiedad, depresión, temor, angustia, etc. Respuestas relacionadas con experiencias dolorosas previas, con la personalidad del individuo y con factores socioculturales.

El dolor involucra una miríada de respuestas fisicoquímicas increíblemente complicadas que lleva a la percepción de una sensación desagradable surgida de un daño potencial o actual del tejido. La comprensión de la terminología y la neurofisiología básica involucrada es útil para prevenir y tratar el dolor y el sufrimiento en los animales de experimentación.

El dolor puede clasificarse como fisiológico, que se refiere al mecanismo protector del cuerpo para evitar lesiones tisulares, o patológico, que surge de la lesión tisular y su inflamación o daño a una porción del sistema nervioso.

El dolor patológico puede ser dividido posteriormente en categorías como nociceptivo, por lesión al tejido periférico, neuropático, por daño a los nervios periféricos o la médula espinal, visceral, por

estimulación de los receptores del dolor en las vísceras abdominales o torácicas, y somático, por lesión a los otros tejidos que no son vísceras, como huesos, articulaciones, músculos y piel.

Puede también ser definido, en función del tiempo, como agudo, surge de un estímulo súbito como una cirugía o trauma, o crónico, persiste por un tiempo mayor al que normalmente es asociado a la lesión tisular.

Nocicepción: se refiere al proceso a través del cual un estímulo nocivo resulta en la percepción de dolor por el cerebro. El sistema nociceptivo puede dividirse en las siguientes áreas:

- Nociceptores periféricos: sensores especializados que detectan y discriminan las sensaciones potencialmente dolorosas.
- Fibras nerviosas aferentes: transmiten el impulso doloroso hacia el sistema nervioso central.
- Tractos ascendentes medulares: Conducen el estímulo por el sistema nervioso central hasta los centros superiores.
- Centros superiores: reconocen el dolor y promueven las respuestas al mismo. También regulan los componentes afectivos del dolor y la memorización de las sensaciones relacionadas con el mismo.
- Modulación del dolor: constituido por los tractos descendentes inhibitorios que modifican y regulan la intensidad del estímulo percibido y determinan el grado de respuesta.

Los componentes de la nocicepción incluyen la transducción, la transmisión, la modulación y la percepción.

La transducción es la conversión del estímulo nocivo (mecánico, químico o térmico) en una energía eléctrica por el nociceptor periférico (terminación nerviosa aferente libre). Este es el primer paso en el proceso del dolor, y puede ser inhibido por los analgésicos no esteroides, los opioides y los anestésicos locales.

La transmisión describe la propagación a través del sistema nervioso periférico por las neuronas de primer orden. Las fibras nerviosas involucradas incluyen las A-delta (rápidas) que son las responsables del dolor inicial agudo, las fibras C (lentas) que causan el dolor secundario, sordo, pulsante, y las fibras A-beta (táctiles) que tienen un umbral de estimulación más bajo. La transmisión puede ser reducida por los anestésicos locales y los agonistas alfa-2.

La modulación ocurre cuando las neuronas de primer orden realizan sinapsis con las neuronas de segundo orden en las células del

cuerno dorsal de la médula espinal. Los neuropéptidos excitatorios, fundamentalmente glutamato, aspartato y la sustancia P, pueden facilitar y amplificar las señales de dolor en las neuronas de proyección ascendente. Al mismo tiempo, el sistema analgésico descendente, opioides, serotoninérgico y noradrenérgico, sirven para amortiguar la respuesta nociceptiva. La modulación puede ser influenciada por los anestésicos locales, agonsitas alfa-2, opioides, antiinflamatorios no esteroides, antidepresivos tricíclicos (TCA por sus siglas en ingles) y los antagonistas de los receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato).

La percepción es la respuesta cerebral cortical a las señales nociceptoras que se proyectan a través de las neuronas de 3.er orden al cerebro. Puede ser inhibida por los anestésicos generales, los opioides y los agonistas alfa-2.

Una hipersensibilidad (aumento de la respuesta) es la marca distintiva del dolor patológico agudo y crónico. Esto es el resultado de cambios en la respuesta del sistema nervioso (neuroplasticidad) de localización periférica y central.

La sensibilización periférica ocurre cuando la inflamación tisular lleva a la liberación del complejo arsenal de mediadores químicos, los cuales provocan una disminución en el umbral del nociceptor. Esto provoca un aumento en la respuesta a los estímulos dolorosos (hiperalgesia primaria).

La sensibilización central se refiere al aumento de la excitabilidad de las neuronas espinales mediada, en parte, por la activación de los receptores NMDA en las neuronas del cuerno dorsal. El efecto total es aumentar el campo receptor (dolor en áreas no sujetas a lesión o hiperalgesia secundaria) y respuesta dolorosa a estímulos normalmente inocuos (mediados por las fibras A-beta y referido como alodinia). La combinación de la sensibilización periférica y central provoca un aumento en la magnitud y la duración del dolor.

Porque la respuesta dolorosa es extremadamente compleja y puede involucrar múltiples mecanismos en el mismo animal (inflamatoria y neuropática, aguda y crónica), no puede esperarse de ninguna droga sola a una dosis única, que sea efectiva en cada paciente.

Dos conceptos importantes deben estar presentes en la mente en el momento de tratar el dolor, analgesia preventiva y analgesia multimodal. La analgesia preventiva propone iniciar el tratamiento antes de desencadenar la respuesta nociceptiva, en un esfuerzo por inhibir el desarrollo de la sensibilización periférica y central.

La analgesia multimodal propone la estrategia de combinar dos o más drogas analgésicas para obtener un efecto aditivo o sinérgico. Esto reduce las dosis individuales de las drogas, disminuyendo el riesgo de efectos colaterales, y se alcanzan mejores resultados si cada droga tiene un mecanismo de acción diferente y bloquea una porción diferente de la respuesta nociceptiva.

Valoración del dolor animal

La valoración del dolor ha sido el punto más débil de las técnicas analgésicas en medicina veterinaria. La evaluación del dolor y del sufrimiento son cruciales para la mejora de las técnicas experimentales.

La elección del analgésico debe hacerse en función del grado real de dolor presente. Si se hace un uso inapropiado de un analgésico potente, los efectos secundarios indeseados del agente pueden ser mayores que cualquier efecto potencial de alivio del dolor. Para determinar el grado de dolor, y en función de ello establecer un protocolo analgésico, es necesaria alguna forma de evaluación.

En muchas ocasiones no se evalúa de manera objetiva el grado de dolor o sufrimiento causado por una técnica o procedimiento experimental, sino que se realiza una evaluación subjetiva en la que se usan criterios antropomórficos. Sin embargo, la consideración de diferencias fisiológicas, anatómicas, posturales y de comportamiento entre animales y humanos demuestra que es poco probable que después de procedimientos idénticos el grado de dolor presente sea idéntico en humanos y en animales.

Durante mucho tiempo se ha recurrido a la manipulación del área dolorosa para comprobar la respuesta del animal. Independientemente del método de valoración empleado, siempre será más efectivo cuanto más considere una combinación de factores como el comportamiento de la especie y del individuo, factores clínicos y físicos, o factores fisiológicos, entre otros, ya que no existe un único factor que identifique cualitativa y cuantitativamente la presencia del dolor. En la actualidad el desarrollo de diferentes escalas de valoración del dolor constituye la aproximación más científica al problema.

Es por tanto de fundamental importancia que se desarrollen métodos objetivos de evaluación del dolor y el sufrimiento. Esto permitirá comparar diferentes técnicas experimentales o modificar las ya existentes, y seleccionar aquellas variaciones o métodos que

causan menos dolor o sufrimiento al animal. Permitirá, asimismo, el desarrollo y evaluación de técnicas de refinamiento como la administración de analgésicos, siempre con el objetivo de aliviar el dolor o sufrimiento.

Las escalas de valoración del dolor se han establecido para determinar el grado de dolor agudo que puede sufrir un animal. En humanos se pueden establecer hasta veinte grados diferentes de dolor, desde el cero que representa la ausencia de dolor, hasta el veinte que representa el dolor mas intenso imaginable. En los animales, el grado de discriminación se reduce hasta diez niveles diferentes de dolor. Dentro de las diferentes escalas de valoración del dolor tenemos la descriptiva simple, descriptiva compleja, analógica visual, y numérica.

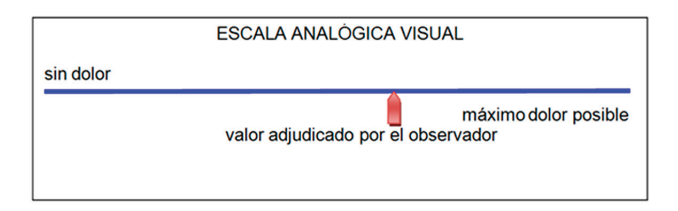
Escala descriptiva simple. Se emplean cinco niveles de discriminación del dolor:

1. Sin dolor.
2. Dolor leve con manifestaciones poco evidentes.
3. Dolor moderado con alteraciones moderadas pero claras del comportamiento y la fisiología.
4. Dolor intenso con alteraciones muy evidentes del comportamiento y la fisiología.
5. Dolor insoportable con manifestaciones violentas y continuas.

Esta escala se denomina descriptiva porque cada nivel es descrito claramente. En este tipo de escala, el observador experimentado puede establecer una clara diferencia entre niveles, por ejemplo entre un dolor leve y uno moderado. La inclusión de más niveles de valoración hasta un total de diez supone un incremento considerable de la dificultad para diferenciar dos niveles adyacentes, es decir, entre un dolor más intenso y otro menos intenso.

Escala numérica. Es una adaptación del tipo anterior y adjudica un valor numérico a cada descripción, normalmente del cero (ausencia de dolor) al diez (máximo dolor tolerable).

Escala analógica visual. El grado de dolor se determina sobre una línea de 100 mm cuyos extremos coinciden con la ausencia de dolor y con el dolor mas intenso posible. El observador debe trazar una marca en el punto donde considera se sitúa su valoración del grado de dolor. El valor del dolor correspondería a la distancia existente entre el extremo sin dolor y la marca trazada.



Escalas complejas de valoración. Son escalas que consideran diferentes variables relacionadas con el comportamiento y con las constantes fisiológicas del animal. Con estas escalas se pretende reducir el grado de subjetividad observada en las anteriores. Una de estas escalas es la de Melbourne, que incluye seis categorías: variables fisiológicas, respuesta a la palpación, actividad motora, estatus mental, postura y vocalización. A cada una se le da una respuesta, sí o no, no hay posibilidad de ambigüedades. La puntuación máxima de dolor en esta escala es 27.

Tabla 1: escala de medición del dolor

ESCALA DE MEDICIÓN DE DOLOR DE LA UNIVERSIDAD DE MELBOURNE Fuente: (Firth y Haldane, 1999)/PAIN MEDITION SCALE FROM MELBOURNE COLLEGE Source: (Firth y Haldane, 1999)		
Categoría	Descriptor	Escala
Variables fisiológicas	-Dilatación pupilar	2
	-Pupila normal	0
	-Porcentaje de incremento de la frecuencia cardiaca con respecto a valores pre operatorios:	
	<20%	0
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
	-Porcentaje de incremento de la frecuencia respiratoria con respecto a valores pre operatorios:	
	<20%	0
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
	-Salivación	2
	-No salivación	0
Variables conductuales		
Respuesta a la palpación	Sin cambios	0
	Reacción al ser tocado	2
	Reacción antes de ser tocado	3
Actividad Motora	Descanso: Dormido	0
	Semiconsciente	0
	Despierto	1
	Inquieto dando vueltas	3
	Comiendo	0
Estatus mental	Sumiso	0
	Sociable	1
	Cauteloso	2
	Agresivo	3
Postura	Se protege el área afectada (posición fetal)	2
	Recumbencia lateral	0
	Recumbencia esternal	1
	Sentado o parado	1
	Moviéndose	1
	Postura anormal	2
Vocalización	No vocaliza	0
	Vocaliza cuando lo tocan	2
	Vocalización intermitente	2
	Vocalización continua	3

Consecuencias del dolor y su alivio

El dolor intenso que aparece en animales sometidos a cirugía muy dolorosa, o que sufren dolor crónico, puede desencadenar alteraciones metabólicas y fisiológicas.

- Aumento del estrés y respuestas neurohormonales.
- Inmunosupresión y anorexia.
- Por el dolor se produce un aumento del tono muscular esquelético disminuyendo la capacidad de adaptación de la pared torácica (respiración abdominal), si además este dolor está referido al tórax puede alterar la ventilación y dar lugar a atelectasia, hipoxia y acidosis respiratoria, inhibición de la tos y retención de esputo y secreciones, colapso pulmonar lobar y neumonía.
- Inhibición del músculo liso del tracto intestinal y urinario, dando lugar a retención urinaria y retención fecal.
- Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático con aumento de la presión arterial y del gasto cardiaco, y aumento del consumo de oxígeno tisular que puede originar hipoxia tisular y muerte celular.
- Alteración de la función miocárdica como consecuencia de la vasoconstricción periférica y de las arritmias inducidas por la liberación de catecolaminas. Taquicardia e hipertensión.
- Retraso en la cicatrización, por aumento de los procesos catabólicos.
- Fracasos quirúrgicos por automutilaciones o autotraumatismos sobre la zona afectada.
- Hipercalcemia, aumento de la liberación de cortisol, catecolaminas y renina del eje adrenorrenal, entre otros.
- Alteración de los ciclos de vigilia/descanso.
- El dolor agudo e intenso puede provocar hipotensión severa y muerte del animal por shock.

El dolor asociado con daño tisular puede modificar las respuestas fisiológicas y, en extremo, retrasar o inhibir la curación. Los impulsos dolorosos se inician a partir de la liberación de sustancias en el tejido lesionado. Las sustancias moduladoras del dolor, como las betaendorfinas, son liberadas de la glándula pituitaria; otros moduladores como las catecolaminas, serotonina y ácido gammaaminobutírico, también se ven incrementados. De esta forma, el dolor moderado, puede ser controlado endógenamente. Por el contrario, el dolor intenso (trauma, cirugía, enfermedades avanzadas) debería ser controlado farmacológicamente.

En la cirugía mas dolorosa, como la traumatológica, torácica, abdominal, y espinal, la eliminación del dolor puede incrementar la actividad del animal en algunos casos, exacerbando las lesiones preexistentes debido a la falta de cuidado por parte del animal al no existir dolor, pudiendo llegar incluso a la automutilación; se ha argumentado que la inmovilización que produce el dolor en algunos pacientes puede resultar beneficiosa en algunos casos. Este argumento debería ser la excepción y probablemente es el resultado de una deficiente intervención por parte del veterinario (vendaje inadecuado, etc.). La presencia de dolor intenso en estos pacientes se considera inaceptable y no debe constituir un elemento terapéutico. Evidentemente el punto ideal es aquel que proporcione un alivio del dolor sin efectos adversos derivados.

La analgesia produce unos efectos positivos en el organismo derivados del alivio del dolor, así limita las consecuencias de la cirugía, acelerando la recuperación de la situación normal prequirúrgica:

- Reduce o normaliza las alteraciones hormonales e inmunitarias.
- Normaliza la ingesta.
- Acelera la cicatrización.
- Reduce la tasa de infección, automutilación y tiempo de hospitalización.
- Puede facilitar la manipulación.

Los opiáceos producen una serie de efectos además de su acción analgésica. La pérdida de peso y la supresión de consumo de agua y alimento, también pueden producirse en ratas normales no sometidas a cirugía, por la administración de analgésicos opiáceos. Estos efectos secundarios pueden interferir con protocolos de investigación particulares y pueden llegar a restringir su uso para el control del dolor. Es por tanto importante considerar el uso de otro tipo de compuestos alternativos, como los AINE. Un número de agentes nuevos de este tipo, más potentes, están apareciendo y, aunque la evaluación de su eficacia esté en gran medida limitada a la experiencia clínica, hay algunos estudios que sugieren la posibilidad de su uso para la analgesia posoperatoria. En perros, flunixin y carprofeno han demostrado proporcionar analgesia efectiva, y en ratas el carprofeno parece ser un analgésico efectivo tras la laparotomía. Los AINE también tienen una serie de efectos en diferentes sistemas corporales y procesos metabólicos que, como en el caso de los opiáceos, pueden excluirlos de su uso en algunos protocolos de investigación.

El uso inapropiado de analgésicos puede, por lo tanto, ser perjudicial, lo que subraya la importancia de administrar estos potentes agentes solo cuando sea necesario. Sin embargo, aunque el tratamiento injustificado pueda producirse (por ejemplo, no existe dolor o es leve) siempre es recomendable administrar analgesia cuando se tengan dudas razonables de la existencia del dolor.

Interpretación de signos de dolor

El primer problema que se plantea en el tratamiento adecuado del dolor es poder reconocerlo en nuestros animales de experimentación. La respuesta individual es elevada así como asociada a ciertas especies o razas. En muchos casos, como las fracturas, el paciente puede no mostrar signos evidentes de dolor, incluso durante la manipulación de la zona afectada, pero en cualquier caso el sentido común basado en el conocimiento aproximado de la percepción del dolor en animales y nuestra propia percepción (aproximación antropomórfica) nos indica su presencia y por tanto la necesidad de la administración de analgésicos. Esta debe realizarse antes de que el animal sienta dolor (analgesia preventiva) y ello es posible siempre en todo procedimiento anestésico quirúrgico si se administra el analgésico antes de que el animal se despierte. No hay que esperar a que el animal manifieste el dolor de forma evidente para administrar analgésicos.

En pacientes traumatizados en shock, normalmente el animal no muestra signos de dolor debido a una disminución o ausencia del nivel de consciencia que puede contraindicar incluso la administración de analgésicos; en cualquier caso una vez recuperada la consciencia, deben administrarse estos.

Factores que afectan a la susceptibilidad al dolor:

- Raza : galgos y razas muy pequeñas son más sensibles al dolor.
- Edad: los animales más viejos soportan mejor el dolor.
- Patología concomitante: un dolor crónico aumenta el umbral de dolor.
- Técnica anestésica y analgésica elegida.

Las manifestaciones del dolor son variadas y pueden incluir: vocalización (chillidos), salivación, midriasis, taquipnea, hiperventilación, cambios en la ambulación, cojera, anormalidades posturales, comportamiento indiferente y depresión. Es muy útil conocer el comportamiento habitual del animal para valorar las modificaciones inducidas por el dolor, determinar su intensidad y la efectividad de la analgesia.

Tabla 2: Signos indicativos de dolor en el perro. (Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Universidad de Zaragoza)

Variables	Signos específicos
Comportamiento	Pérdida de repertorio, menor actividad, anorexia, retención de orina
Comportamientos anormales	Eliminación inadecuada de heces u orina, vocalización, agresividad o menor interacción con humanos o perros, expresión facial modificada (inmóvil, orejas hacia atrás, mirada fija), autoprotección de la zona, apoyo incorrecto de la zona dolorosa
Respuesta a la palpación	Incremento de la tensión muscular, encogimiento, lamido, mordisqueado o frotado de la zona
Postura	Encorvado, decúbito lateral/esternal, posición de rezo
Parámetros fisiológicos	Taquicardia, taquipnea, hipertermia e hipertensión arterial, dilatación pupilar

Tabla 3: Signos indicativos de dolor en el cerdo. (Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Universidad de Zaragoza).

Variables	Signos específicos
Comportamiento	Estado mental deprimido (torpe, cabeza baja)
Comportamientos anormales	Rechinar de dientes, rechazo al movimiento, agresividad acentuada en machos, vocalizaciones persistentes, menor reticencia a la inmovilización, tendencia a moverse lentamente sin conservar posiciones fijas, tensión en zona periorbitaria, piloerección y temblores en dolor agudo
Postura	Decúbito esternal con extremidades posteriores extendidas hacia atrás, tras cirugía abdominal
Parámetros fisiológicos	Respiración rápida y superficial

Tabla 4: Signos indicativos de dolor en ovino. (Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Universidad de Zaragoza)

Variables	Signos específicos
Comportamiento	*Generales:* rechinar de dientes, cabizbajo, agresividad, frotado contra cercados, retracción de labios, mirada fija, actividad motora repetitiva, inapetencia, separación del rebaño o retraimiento *Dolor agudo:* decúbito con extremidades extendidas, ataxia leve, pataleo, tambaleo, depresión o intranquilidad, anorexia, depresión al manipular, autoprotección *Dolor crónico:* se gira hacia la lesión, se mira y patea el abdomen, anda hacia atrás, se cae o tropieza, pérdida de peso, rechinar de dientes, quejidos, vocalización en la manipulación, rigidez, reticencia al movimiento
Parámetros fisiológicos	Taquicardia, taquipnea, hipertensión y aumento de la temperatura corporal

Tabla 5: Signos indicativos de dolor en rata y ratón. (Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Universidad de Zaragoza)

Variables	Signos específicos
Comportamiento	Reducción de la ingesta de agua y alimento, actividad física aumentada o reducida
Comportamientos anormales	Aislamiento, automutilación, rechinar de dientes (menos frecuente en ratón), agresión (menos frecuente en ratón), pelaje descuidado, piloerección, rigidez muscular, pérdida de tono muscular
Respuesta a la palpación	Vocalización
Postura	Postura anormal (arqueamiento dorsal)
Parámetros fisiológicos	Pérdida de peso, disnea: boca abierta, taquipnea, respiración abdominal, cromodacriorrea, deshidratación, temblores espasmos (rata), enrojecimiento o edema en la herida

Tabla 6: Signos indicativos de dolor en conejo. (Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Universidad de Zaragoza)

Variables	Signos específicos
Comportamiento	Actividad reducida, inmóvil o se desplaza lentamente o con esfuerzo, depresión, letargia, apatía, reducción y prolongación en el tiempo de la ingestión de agua y alimento, incapacidad de descansar o dormir
Comportamientos anormales	Acicalamiento anormal y empeoramiento del pelaje, estrabismo, secreciones oculares, ojos cerrados, autoprotección de la zona dolorosa, frotarse con la esquina de la jaula, tendencia a esconderse o agresividad súbita, pérdida de interés por lo que le rodea, aislamiento del grupo, rechinar de dientes, vocalización, expresión facial de ansiedad, pupilas dilatadas, ausencia de reflejo palpebral, salivación aumentada
Respuesta a la palpación	Vocalización, rechinar de dientes
Postura	Postura anormales, contracciones del abdomen con tensión de la pared muscular, arqueamiento al estar sentado, presión con la cabeza en la pared de la jaula
Parámetros fisiológicos	Deshidratación, patrón respiratorio modificado

Analgesia preventiva y polimodal

La analgesia preventiva consiste en la aplicación de técnicas analgésicas antes de que el paciente o el animal de experimentación sean expuestos a estímulos nocivos, evitando así el estímulo nociceptivo. Esto disminuye la intensidad y duración del dolor después del procedimiento y minimiza la probabilidad de aparición del dolor crónico. Evita la hipersensibilidad neuronal y el aumento de


Piloerección y arqueamiento dorsal en rata

la conducción de estímulos nociceptivos hacia el cerebro, que se deben a cambios en la organización y función del sistema nervioso después de un estímulo nociceptivo.

La premedicación anestésica con opiáceos, agonistas alfa-2, o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o la administración epidural prequirúrgica de anestésicos locales u opiáceos, son ejemplos de analgesia preventiva.


Administración epidural de analgésicos

La aplicación de una técnica analgésica previa a la incisión quirúrgica mejora el alivio del dolor posoperatorio más que si se aplica esta técnica después de la incisión. La analgesia preventiva no elimina el dolor posquirúrgico, pero ayuda a prevenir la sensibilización

del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico durante la cirugía.

La analgesia multimodal, polimodal, equilibrada o múltiple consiste en la asociación de diferentes fármacos que actúan por diferentes mecanismos de acción e interfieren en todos los procesos de la sensación dolorosa. Se consigue con la administración simultánea de varios fármacos o técnicas con efectos sobre la inhibición de la percepción, transmisión y transducción, y sobre la modulación de la vía espinal.

Dado que diversos fármacos, como los AINE, opiáceos, agonistas alfa-2, y anestésicos locales, tienen efectos analgésicos aditivos o sinérgicos cuando se administran conjuntamente, las dosis pueden disminuirse, reduciendo el riesgo de efectos secundarios.

La analgesia multimodal se basa en el concepto de que la inhibición de los nociceptores puede conseguirse en distintos puntos a lo largo de la vía aferente del dolor, a través de diferentes mecanismos.

Utilizada preoperatoriamente, la analgesia múltiple ayuda a:

- Prevenir o inhibir la sensibilización nociceptiva periférica inducida por la cirugía.
- Prevenir el desarrollo de taquifilaxia o pérdida de eficacia.
- Suprimir la respuesta de estrés neuroendocrino al dolor y al daño tisular.
- Disminuir la convalecencia favoreciendo la recuperación tisular, manteniendo la respuesta inmunológica y mejorando la movilidad del paciente.

Posoperatoriamente los analgésicos deben administrarse, como mínimo, durante 24-48 h.

Un régimen analgésico ideal debe:

- Proporcionar analgesia preventiva para evitar la sensibilización.
- Ser fácilmente titulable.
- No interferir con el estudio.
- Carecer de efectos adversos.
- No causar dolor o intranquilidad en la inducción y en la recuperación.
- Ser compatible con los equipos y medicación disponible.

Agentes analgésicos

La acción analgésica de los diferentes fármacos se produce en distintos puntos a lo largo de las vías nociceptivas, esto permite que

la administración conjunta de los mismos proporcione una analgesia más adecuada.

Analgésicos que actúan a nivel periférico:

- Anestésicos locales: actúan bloqueando los canales de sodio de la membrana neuronal. Cuando son empleados tópicamente, por infiltración local o bloqueo nervioso regional, bloquean la transducción y la transmisión de impulsos dolorosos.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): actúan a nivel de la inflamación tisular, inhiben la enzima ciclooxigenasa y bloquean la liberación de las prostaglandinas que estimulan los nociceptores al producir hipersensibilización periférica.
- Glucocorticoides: producen analgesia debido a su efecto antiinflamatorio similar al de los AINE. Bloquean la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa.

Analgésicos que actúan a nivel de la médula espinal:

- Opiáceos: modifican la percepción y la transmisión del dolor a diferentes niveles de la médula espinal. Interaccionan con los receptores localizados en las áreas dorsales, inhibiendo la transmisión del dolor. También actúan sobre las sinapsis neuronales a nivel medular.
- Alfa-2 agonistas: inhiben la transmisión del dolor a nivel de las sinapsis neuronales.

Analgésicos que actúan a nivel central:

- Opiáceos: interaccionan con receptores específicos situados en el tálamo y la corteza cerebral, inhibiendo la transmisión del impulso nervioso hacia ellos. Modulan la percepción del dolor a esos niveles.
- Agentes disociativos: inhiben el reconocimiento cortical de los estímulos dolorosos

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

Los AINE actúan como analgésicos a nivel de la inflamación tisular. Gracias a los nuevos fármacos de este grupo que están apareciendo en el mercado, están tomando un papel relevante en la analgesia polimodal. Bloquean la primera fase de la síntesis de prostaglandinas inhibiendo la ciclooxigenasa (COX) que cataliza la conversión de fosfolípidos en ácido araquidónico, dando lugar a efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos. Disminuyen la

producción de mediadores de la inflamación encargados de sensibilizar los receptores periféricos.

Estos fármacos no producen sedación, excitación, depresión respiratoria o hipotensión cuando se emplean a dosis terapéuticas, pero se deben emplear con precaución. La COX presenta isoformas, las bien conocidas COX-1y COX-2, y la recientemente identificada en cerebro COX-3. Los nuevos AINE actúan sobre la COX-2, isoenzima responsable de la síntesis de las prostaglandinas inducibles responsables de la inflamación, que se encuentra en células inflamatorias, nervios periféricos y sistema nervioso central. Esto lo consiguen con un efecto mínimo sobre la COX-1, mediadora de la formación de prostaglandinas constitutivas necesarias para mantener las funciones de agregación plaquetaria, protección de la mucosa gástrica y perfusión hepática y renal normales. Hay evidencias de que la expresión de la COX-1 se incrementa en el periodo post-quirúrgico.

Efectos secundarios y contraindicaciones:

- Úlcera gastrointestinal y hemorragia. Aparecen fundamentalmente cuando se usan AINE crónicamente, pero también tras cortos periodos de administración. La incidencia aumenta cuando se administran conjuntamente con corticoides.
- Nefrotoxicidad. Pueden producir isquemia renal, especialmente en pacientes con disminución de la perfusión periférica. Se deben evitar en pacientes hipotensos o enfermos críticos. Pueden producir retención de sodio y agua por lo que deben evitarse en insuficiencia cardiaca congestiva.
- Hepatotoxicidad. Pueden producir citotoxicidad hepatocelular, especialmente el carprofeno.
- Disminución de la función plaquetaria. Los que actúan selectivamente sobre COX-2 no afectan a la hemostasia intraoperatoria si se han aplicado durante el preoperatorio.

Se aconseja realizar una analítica previa a un tratamiento prolongado y repetirla al mes y anualmente. Se deben administrar dosis efectivas mínimas. Pueden presentar interacciones farmacológicas sinérgicas o aditivas con agonistas opiáceos, originando un efecto analgésico intenso.

AINE más empleados:

Para controlar el dolor intraoperatorio y posquirúrgico debemos emplear AINE de alto poder analgésico y reducidos efectos se-

cundarios. Son especialmente útiles los que se presentan en forma inyectable y tienen una duración prolongada.

- Ácido tolfenámico (Tolfedine®): presenta potencia intermedia, y actividad antitromboxano importante por lo que solo se debe usar tras finalizar la cirugía.
- Ácido acetil salicílico (Aspirina®): es un inhibidor COX no selectivo. Puede causar hemorragia gastrointestinal. Disminuye la agregación plaquetaria y la coagulación hasta que se formen nuevas plaquetas.
- Flunixin meglumine (Finadyne®): es un inhibidor COX no selectivo. Presenta uno de los mayores efectos analgésicos pero también es uno de los AINE con mayores efectos secundarios. Puede causar hemorragia gastrointestinal tras unas pocas dosis, se recomienda limitar su empleo a 3 días bajo vigilancia. Su uso prolongado puede producir nefrotoxicidad.
- Piroxicam (Feldene®): es un inhibidor COX no selectivo. Puede causar hemorragia gastrointestinal. Es inmunomodulador y antiinflamatorio.
- Fenilbutazona: es un inhibidor COX no selectivo. Fue uno de los primeros empleados en medicina veterinaria. Puede causar hemorragia gastrointestinal.
- Ketoprofeno: es un inhibidor COX no selectivo. Tiene una actividad analgésica media. Aumenta el tiempo de sangrado cuando se administra antes de la cirugía por lo que su empleo es posquirúrgico. Puede producir nefrotoxicidad. Inyectable o en comprimidos orales.
- Tepoxalin: es un inhibidor COX no selectivo. Inhibidor de la lipooxigenasa.
- Carprofeno (Rimadyl®): es un inhibidor COX-2 preferente. Derivado del ácido propiónico, muy seguro y con una mínima actividad antitromboxano por lo que puede emplearse en el protocolo preoperatorio. Es útil para controlar el dolor moderado, su efecto dura de 12 a 18 horas. Inyectable y en comprimidos orales.
- Etodolac: es un inhibidor COX-2 preferente. Puede causar úlcera gastrointestinal.
- Meloxicam (Metacam®): es un inhibidor COX-2 preferente. Es el AINE con mayor selectividad sobre COX-2, con actividad antitromboxano mínima, por lo que se utiliza en el protocolo preoperatorio. Tiene un margen terapéutico estrecho. Inyectable, suspensión oral y comprimidos orales.
- Deracoxib: es un inhibidor selectivo COX-2, con escasa actividad sobre COX-1. Eficacia probada en posoperatorio de procedimientos ortopédicos, y en dolor osteoartrítico crónico.

- Firocoxib (Previcox®): es un inhibidor selectivo COX-2. Muy empleado en osteoartritis. Disponible en comprimidos.
- Robenacoxib (Onsior®): es un potente inhibidor selectivo de la COX-2. Es un derivado del diclofenaco, y es capaz de mantener la actividad de la COX-1 a las dosis recomendadas. Presenta actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Oral e inyectable.
- Celecoxib: mucho más selectivo COX-2.
- Paracetamol: es un inhibidor COX-3. Se combina con otros inhibidores COX para mejorar la analgesia.
- Naproxeno: puede producir perforación gástrica tras una única dosis.
- Ketorolaco trometamol (Toradol®): presenta elevada capacidad analgésica, en algunos estudios comparable a la morfina, con elevada eficacia en el control del dolor posquirúrgico. Su efecto dura 8-12 h. Puede producir erosión gástrica. No se debe utilizar en animales con desequilibrios electrolíticos o metabólicos, ni con hipoperfusión renal.
- Metamizol (Nolotil®): presenta limitada capacidad analgésica y buen efecto antipirético. Del grupo de las pirazolonas. No utilizar en alteraciones hepáticas o renales. No parece eficaz para controlar el dolor posoperatorio moderado/severo.

Analgésicos opiáceos:

Actúan principalmente en los receptores presinápticos y postsinápticos del sistema nervioso central y periférico. Se han identificado tres tipos de receptores opiáceos, mu, kappa y delta, que median en la analgesia. La activación de estos receptores mediante un agonista opiáceo exógeno o endógeno, inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores estimulantes de las terminaciones nerviosas en el cuerno dorsal de la médula espinal. La inhibición se produce como resultado de la hiperpolarización de membranas debida al aumento de la conductividad del potasio y/o la inactivación de los canales de calcio. Estos tres receptores difieren en sus efectos farmacológicos, aunque los tres produzcan analgesia, y en su distribución corporal.

Los agonistas puros se unen a uno o más receptores opiáceos, y confieren analgesia profunda a los pacientes con dolor moderado o severo. Sin embargo sus efectos secundarios pueden ser pronunciados, especialmente en pacientes debilitados.

Los agonistas antagonistas producen menos analgesia que los agonistas puros. Esta analgesia no suele ser suficiente en procedi-

mientos dolorosos importantes, como cirugía ortopédica, pero tienen la ventaja de que sus efectos adversos son menos importantes. Por lo tanto, su uso puede ser preferible en ciertas situaciones. Estos medicamentos tienen un "techo" en el máximo efecto que causan. A pesar de la administración adicional de fármacos, no se puede lograr una analgesia más profunda que la que se obtiene a partir de una dosis máxima recomendada. La administración de estos agentes en parte puede revertir los efectos de los agonistas puros previamente administrados. Esto puede ser ventajoso si el efecto que están tratando de revertir es la sedación o depresión respiratoria. Desafortunadamente también se revertirá parte de la analgesia.



Opiáceos de uso frecuente

Efectos secundarios y contraindicaciones:

- Sedación. Todos los opiáceos producen un grado de sedación más o menos profunda. Esto puede ser una ventaja en ciertos pacientes, o una desventaja cuando pueden provocar que el paciente se encuentre excesivamente sedado.
- Excitación o disforia. Muchos animales se despiertan excitados cuando se recuperan de la anestesia si se han utilizado opiáceos. En estos casos la vocalización no tiene por qué implicar necesariamente dolor. Esto se puede reducir disminuyendo la dosis o administrando simultáneamente un tranquilizante, o revertirse mediante la administración de antagonistas opiáceos.
- Hipotensión. Los opiáceos pueden aumentar el tono vagal y disminuir la frecuencia cardiaca, lo que puede ser tratado fácilmente con la administración de anticolinérgicos (atropina). La mayoría de los opioides son relativamente seguros respecto al sistema cardiovascular, aunque deben ser utilizados con cuidado, especialmente en pacientes debilitados. La

hipotensión después de la administración de opiáceos puede ser exacerbada por la administración concomitante de otras drogas (diazepam o acepromacina).

- Pueden causar depresión respiratoria grave, siendo esta una de las complicaciones más serias de la administración de opiáceos. Todos la producen y causan una disminución de la respuesta cerebral al CO_2. Se deben emplear con precaución eligiendo cuidadosamente el fármaco y reduciendo la dosis cuando el paciente tenga comprometida su función respiratoria. El aumento del CO_2 producido por la depresión respiratoria puede producir vasodilatación e hipertensión craneal. Por lo tanto no deben usarse opiáceos en pacientes con traumatismos cráneo encefálicos ni con lesiones intracraneales si no están convenientemente ventilados
- Algunos provocan náuseas y vómito y pueden estar contraindicados en los casos en que resulte perjudicial un aumento de la presión intraocular, intracraneal, intraabdominal o esofágica.
- Hipotermia. Los opiáceos agonistas puros o parciales sobre los receptores mu reajustan el centro termorregulador del cerebro, permitiendo la pérdida de calor del paciente sin que se desencadenen los mecanismos compensatorios. Por tanto, estos pacientes deben aislarse de superficies frías y recibir calor adicional.
- Retención urinaria. Los opioides agonistas de los receptores mu pueden causar retención urinaria dosis dependiente. Alteran las sensibilidad de la vejiga y su volumen residual durante varias horas después de la administración.

Si aparecen efectos adversos tras la administración de opioides, estos pueden ser revertidos administrando naloxona intramuscular o intravenosa lenta. Hasta que haga efecto se debe administrar al paciente soporte cardiovascular y respiratorio. La reversión de los efectos adversos conlleva también la de la analgesia. Por lo tanto, suele ser preferible ajustar la dosis de naloxona con pequeños bolos (un octavo a un cuarto de la dosis habitual) hasta conseguir el efecto deseado. Por otra parte, pequeñas dosis de butorfanol pueden ser administradas para revertir algunos de los efectos sedantes de un agonista opioide puro, mientras que conserva parte de la analgesia mediante la mejora de los efectos kappa.

Los opiáceos presentan efectos analgésicos aditivos o sinérgicos con los agonistas $\alpha 2$, AINE, fenotiacinas, benzodiacepinas y anestésicos locales.

Opiáceos más empleados:

Agonistas puros

Son los que presentan mayor afinidad por los receptores mu, y mayor potencia analgésica, por lo que están indicados para el control del dolor severo. Requieren recetas oficiales para narcóticos.

Morfina: es el prototipo de los narcóticos. Es un agonista puro. Produce una profunda analgesia y sedación. Duración de 4 a 6 horas tras la administración intramuscular. Por esto se puede emplear en premedicación, intraoperatoriamente y en el posoperatorio. No tiene techo analgésico. Puede provocar vómitos, sobre todo si se emplea en premedicación. Por vía intravenosa produce liberación de histamina e hipotensión dependiente de la dosis. Aumenta el peristaltismo intestinal, y produce aumento de la presión intracraneal. Puede producir retención urinaria. Se administra vía intramuscular o subcutánea, apareciendo su efecto a los 25-40 minutos. La atropina contrarresta sus efectos adversos.

Metadona (Metasedin®, Sedorapide®): es un análogo de la morfina con su misma potencia analgésica. Su ventaja es que produce menos fenómenos de euforia y mayor duración de efectos, que perduran hasta 8 horas. En la especie canina produce buena analgesia pero escasa sedación y se administra por via intramuscular cada 2 horas.

Etorfina (Immobilon®): es un opioide de síntesis, derivado de la tebaína, con una potencia muy superior a la morfina en los animales. En pequeños animales se combina con la methotripremazina en una mezcla de neuroleptoanalgesia. La duración de su efecto analgésico es de 1 a 1,5 horas. Por sus intensos efectos secundarios, como depresión respiratoria hasta cianosis, bradicardia e hipotensión, ha sido relegada a un segundo plano.

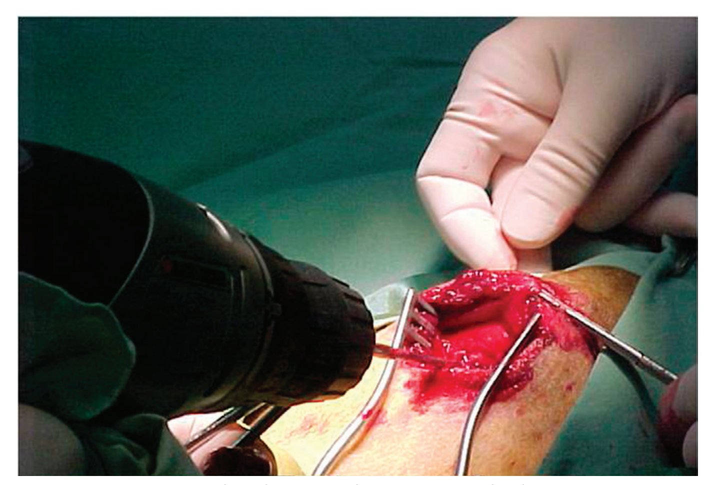
Oximorfona: es un agonista puro. Produce una buena estabilidad cardiovascular. Su efecto perdura de 2 a 4 horas tras la administración intramuscular. Puede producir leve disforia.

Hidromorfona: es un agonista puro. Los efectos cardiovasculares son semejantes al anterior. Produce hipotermia. Se puede evidenciar excitación cuando se administra por vía intravenosa.

Meperidina o Petidina (Dolantina®): es un agonista puro. Su acción analgésica es similar a la morfina. Muy eficaz en el control del dolor cólico. No provoca vómitos. No se debe administrar por vía

intravenosa pues libera histamina. Causa depresión cardiaca. Su efecto aparece a los 15 minutos pero solo dura 1-2 h, por lo que no se emplea en posoperatorio.

Fentanilo (Fentanest®): es un agonista puro. Muy buen analgésico, pero de corta duración, de 20 a 30 minutos, tras administración intravenosa, por lo que se usa preferentemente de forma intraoperatoria, en bolos o en infusión continua. Proporciona buena estabilidad cardiovascular. Se administra de forma endovenosa lenta pues produce fuerte depresión respiratoria y bradicardia. Puede producir retención urinaria durante varias horas tras su administración. También se presenta en parches transdérmicos. Junto a benzodiacepinas se utiliza en inducción anestésica para animales de riesgo.



Empleo de Fentanilo en traumatología

Remifentanilo (Ultiva®): es un agonista puro. Intensa analgesia, con efecto inmediato, pero también metabolización inmediata, por lo que solo se utiliza en infusión continua tras un bolo inicial.

Agonistas parciales

Su actividad analgésica es menor que la de los opiáceos agonistas, con los que interfieren por su gran afinidad con los mismos receptores mu. Controlan el dolor moderado. Combinados con AINE alcanzan unos niveles analgésicos competentes con el dolor severo, sin los efectos secundarios de algunos opiáceos agonistas puros.

Buprenorfina (Buprex®): es un agonista parcial mu. No necesita receta de estupefacientes. Presenta larga duración de acción, de 6 a 8 horas, comenzando a los 30 minutos de su administración. Produce buena analgesia con efecto «techo», siendo muy adecuada para el control del dolor posoperatorio. Se puede emplear para antagonizar la sedación y depresión respiratoria producida por los opiáceos puros pero manteniendo un efecto analgésico moderado. Se une de manera sólida a los receptores mu, por lo que es difícil revertir sus efectos con naloxona. Puede producir hipotermia y retención urinaria.

Agonistas antagonistas

Son opiáceos kappa agonistas y mu agonistas parciales o antagonistas. Interfieren con el uso de opiáceos puros.

Butorfanol (Torbugesic®): es un kappa agonista y mu antagonista. Su capacidad analgésica es media a moderada, con buena analgesia visceral. También es sedante y antitusígeno. Se puede administrar vía intravenosa o intramuscular. Su inicio de acción es rápido, entre 5 y 7 minutos, si se administra endovenoso, por lo que se emplea junto a un tranquilizante en preanestesia. Su duración de acción es de 2 a 4 horas, por lo que también es útil para el control del dolor posoperatorio. Puede producir excitación, alteración del comportamiento y depresión respiratoria.

Pentazocina (Sosegón®): anlgésico efectivo pero menos potente que los agonistas puros. No necesita receta de estupefacientes. Presenta efectos cardiorrespiratorios mínimos administrado intramuscular o sucutáneo.

Antagonistas

Se unen a los tres receptores pero no tienen actividad intrínseca. Se emplean para desplazar competitivamente a los agonistas.

Naloxona: es el antagonista específico de los opiáceos puros, y se emplea para revertir sus efectos, siempre por vía intravenosa.

Diprenorfina (Revivón®): es el antagonista narcótico específico para la etorfina.

La combinación prequirúrgica de buprenorfina o butorfanol con acepromacina (fenotiacina) es adecuada para la preanestesia en gran cantidad de casos.

El empleo de meperidina metadona o fentanilo en el periodo preoperatorio u operatorio ofrece una elevada potencia analgésica, teniendo en cuenta la necesidad de redosificación.

En el posoperatorio podremos utilizar narcóticos agonistas o bien combinaciones de narcóticos parciales, butorfanol o buprenorfina, con AINE, con efectos analgésicos similares.

Anestésicos locales:

Son analgésicos de acción periférica que impiden la conducción de los impulsos nerviosos, inhibiendo el paso de los iones de sodio a través de los canales específicos de las membranas neuronales con lo que se evita la despolarización. Cuando son empleados en infiltración local o bloqueo regional, interrumpen la transducción y transmisión de las señales aferentes primarias. También se pueden administrar vía epidural o intratecal donde bloquean la transmisión de la señal nociceptiva desde el hasta dorsal de la médula espinal hasta los centros superiores.

Efectos secundarios y contraindicaciones:

- Una dosis excesiva o su inyección intravascular accidental pueden producir toxicidad.
- Efectos neurológicos, como convulsiones, que pueden presentarse a dosis relativamente cercanas a las dosis efectivas.
- Arritmias y depresión miocárdica, que son difíciles de tratar.
- Vasodilatación e hipotensión tras su administración epidural.
- Algunos animales pueden mostrar ansiedad por pérdida de la sensibilidad en la zona tratada (anestesia epidural), o automutilarse por pérdida de sensibilidad en lengua o labios (bloqueo dental).

Pueden reducir la dosis de anestésicos generales. En combinación con opiáceos para la anestesia epidural e intraarticular, se obtiene una disminución del dolor mayor y más duradera. Están indicados en cualquier intensidad de dolor. Reducen significativamente la cantidad de anestesia y analgésicos posquirúrgicos necesarios.

Bupivacaína 0,25-0,5%: su duración de acción es de 4 a 8 horas por lo que se suele emplear en analgesia posoperatoria. Su acción comienza a los 15 a 30 minutos tras la administración. Se puede combinar con lidocaína cuando se desea un comienzo de acción más rápido. Se emplea en infiltración costal perineural o intrapleu-

ral después de una toracotomía, o en infiltración perineural para otros procedimientos como amputaciones. También se administra intraarticular en el momento de la cirugía, intraperitoneal, epidural o intratecal. Nunca se debe administrar por vía intravenosa debido a la alta incidencia de cardiotoxicidad.

Lidocaína 1-2%: su duración de acción es de 1,5 a 3 horas y comienza a los 5 o 10 minutos de su administración. Se puede administrar intravenosa como adyuvante de otros métodos de analgesia, intraperitoneal, epidural o intratecal. Actualmente también se presenta en forma de parches.

Agonistas α2

Los agonistas α2, como la xilacina, detomidina, medetomidina, o la dexmedetomidina presentan propiedades analgésicas aunque no se utilizan «per se» para producir analgesia. Actúan estimulando los receptores adrenérgicos α2, localizados en médula y cerebro, e inhibiendo la transmisión de los impulsos dolorosos a nivel neuronal. Presentan efectos secundarios cardiovasculares con una vasoconstricción inicial acompañada de hipertensión y una posterior hipotensión con disminución de la frecuencia cardiaca. La xilacina produce inicialmente hipotensión. Pueden causar depresión respiratoria, vómitos y aumento de la producción de orina. No son la primera opción en analgesia aunque se emplean en diferentes técnicas analgésicas.

Otros agentes analgésicos

Los analgésicos adyuvantes tienen indicaciones médicas más que analgésicas. Pueden actuar como tales:

- Antidepresivos (amitriptilina, gabapentin, fenitoína).
- Neurolépticos (acepromacina).
- Corticoides (prednisolona).
- Anticonvulsivantes (fenitoína)
- Simpaticolíticos.
- Anestésicos locales vía sistémica.
- Antagonistas de receptores NMDA (ketamina, amantadine).
- Relajantes musculares centrales.

Tramadol (Adolonta®): es un analgésico sintético que actúa sobre diferentes receptores. Inhibe la recaptación de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina, y se une débilmente a los receptores opioides. Sin embargo, su metabolito M1 tiene gran afinidad por los

receptores mu. No produce depresión cardiorrespiratoria significativa y presenta efecto antitusígeno. Se emplea en tratamientos cortos del dolor agudo, e intermitentemente en el dolor crónico cuando se desechan otras opciones. La dosis en rata es 5 mg/kg, efectiva en dolor visceral. En perro, 5 mg/kg vía oral, en osteoartritis, 2-4 mg/kg dos veces al día.

Tabla 7: Analgesia multimodal en perro

FÁRMACO	DOSIS (mg/kg)	VÍA	DURACIÓN (h)
Petidina	5-10	IM	2
Morfina	0,2-0,5	IM SC	4-6
Butorfanol	0,2-0,4	IV IM SC	2-4
Fentanilo	0,001-0,005	IV	20 min
Pentazocina	2	IV IM SC	4
Buprenorfina	0,005-0,02	IV IM SC	6-8
Carprofeno	2	IV SC	12
Meloxicam	0,2	SC	24
Xilacina	0,05-0,15	IV IM	30 min

Tabla 8: Analgesia multimodal en el gato

FÁRMACO	DOSIS (mg/kg)	VÍA	DURACIÓN (h)
Petidina	3-10	IM SC	2
Morfina	0,1	SC	4-6
Butorfanol	0,3-0,4	SC	2-4
Fentanilo	0,002-0,035	IV	20 min
Buprenorfina	0,005-0,02	IV SC	6-8
Carprofeno	4	IV SC	24
Meloxicam	0,3	IV SC	24
Xilacina	0,05-0,15	IV IM	30 min

Tabla 9: Analgesia multimodal en el cerdo

FÁRMACO	DOSIS (mg/kg)	VÍA	DURACIÓN (h)
Fentanilo	5 Qg/h/kg	Transdérmico	72
Buprenorfina	0,01	IV IM	12

Tabla 10: Analgesia multimodal en la oveja

FÁRMACO	DOSIS (mg/kg)	VÍA	DURACIÓN (h)
Buprenorfina	0,005-0,01	IV IM SC	4
Carprofeno	1-2	IV SC	12
Xilacina	0,05-0,2	IV IM	30 min

Tabla 11: Analgesia multimodal en el cobaya

FÁRMACO	DOSIS (mg/kg)	VÍA	DURACIÓN (h)
Petidina	10	IM SC	3-4
Morfina	2-5	IM SC	4
Buprenorfina	0,05	IV SC	8
Carprofeno	2-5	SC	24

Tabla 12: Analgesia multimodal en roedores y lagomorfos

FÁRMACO	RATÓN	RATA	CONEJO
Butorfanol	1-5 mg/kg SC	1,5-2 mg/kg SC	0,1-0,5 mg/kg SC
Buprenorfina	0,1 mg/kg SC	0,05 mg/kg SC	0,01-0,05 mg/kg SC
Carprofeno		5 mg/kg/12h SC	1,5-3 mg/kg SC
Xilacina	0,05-0,15	IV IM	30 min

Anestesia equilibrada

La anestesia equilibrada (*balanced anaesthesia*) está basada en la utilización de fármacos de acción específica: hipnótico, analgésico y relajante muscular, pudiendo asociarse un sedante, con el objeto de reducir al máximo las dosis de cada uno de estos fármacos y en consecuencia sus efectos secundarios. Un ejemplo típico es la utilización de un hipnótico inhalatorio (halotano, isoflurano, sevoflurano) o intravenoso (propofol), un analgésico opiáceo (morfina, petidina, fentanilo) y otro antiinflamatorio no esteroideo (meloxican, ketoprofeno, carprofeno), y un relajante muscular del tipo no despolarizante (pancuronio, vecuronio, atracurio). Las ventajas que presenta esta técnica frente a un mantenimiento exclusivo con un único anestésico inhalatorio o inyectable son una mayor estabilidad y menores efectos secundarios no deseables, especialmente sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio. Su principal inconveniente es la necesidad del conocimiento de cada uno de los fármacos utilizados y que requieren una administración repetida basada en su tiempo de acción y en los signos anestésicos que presenta el animal.

Con las técnicas de anestesia equilibrada reducimos los efectos que los fármacos tienen sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio, consiguiendo una anestesia de mayor calidad, sin dolor, evitando que se produzcan reacciones al estrés que tanto puede complicar los resultados del procedimiento experimental. Además, la asociación del componente analgésico al componente hipnótico dentro de una misma técnica anestésica, consigue reducir la cantidad de reservas funcionales que utiliza el animal para superar el estrés anestésico y con ello aumentar el margen de seguridad.

Componente hipnótico

Se define como estado hipnótico aquella situación en la cual el animal está dormido e inconsciente. Por lo general las concentraciones de anestésicos inhalatorios que se suelen utilizar oscilan entre el 1,5 y el 2,5 %, mucho más altas que aquellas con las que debemos trabajar si buscamos el efecto hipnótico de las anestésicos inhalatorios reduciendo sus efectos desfavorables.

Componente analgésico

Siempre que se realiza una cirugía, se produce una herida y por tanto se desencadena un proceso inflamatorio. La utilización de AINE en la medicación preanestésica, permite su actuación sobre fenómenos que tienen lugar en la cascada de la inflamación antes de que estos se produzcan, constituyendo la base de lo que hoy en día se denomina *analgesia preventiva*.

Posteriormente y siempre antes de que se produzca el dolor se debe administrar un analgésico opiáceo agonista puro de los receptores mu, los cuales producen una intensidad analgésica capaz de tratar el dolor agudo intenso que conlleva la cirugía.

El componente analgésico de la anestesia es más que la administración de un fármaco que evite el dolor. El dolor quirúrgico por su intensidad es difícil de tratar correctamente, por lo que lo más aconsejable es utilizar las técnicas de *analgesia polimodal*. Estas técnicas de analgesia polimodal consisten en la utilización de varios fármacos analgésicos conjuntamente para conseguir mayor grado de analgesia con menores dosis de fármacos. Por lo general se utilizan los opiáceos junto con los AINE, los cuales han demostrado su sinergismo.

Finalmente, y antes de que el paciente se despierte se deben antagonizar los efectos desfavorables de los opiáceos agonistas puros de los receptores mu; pero no con un antagonista puro, que eliminaría los efectos analgésicos, sino con un agonista-antagonista o agonista parcial. Estos fármacos gracias a su mayor afinidad desplazarán de los receptores opiáceos a los fármacos agonistas puros, produciendo una analgesia de menor intensidad pero de mayor duración, ideal para el periodo posoperatorio.

No debemos olvidarnos de la utilización de las técnicas de anestesia y analgesia loco-regionales, ya que combinadas con los agentes hipnóticos proporcionan unos resultados muy buenos. Estas técnicas

utilizadas conjuntamente con analgesia preventiva con AINE y opiáceos son de gran ayuda en los programas de analgesia polimodal.

Componente bloqueante neuro-muscular

La relajación muscular que tanto se utiliza en medicina humana, no es una práctica muy común en medicina veterinaria pues las paredes musculares de nuestros pacientes por lo general no son tan potentes como en el hombre, por lo que la propia acción relajante muscular de algunos fármacos preanestésicos y el efecto de los anestésicos inhalatorios o del propofol suelen ser suficientes para proporcionar una buena relajación muscular. Sin embargo, hay cirugías en las que la utilización de estos fármacos proporciona muchas ventajas como es el caso de las cirugías oculares.

Analgesia en condiciones específicas

Pacientes geriátricos/neonatos:

Los opiáceos ayudan a disminuir la dosis de anestésicos generales pero tienen el inconveniente de la bradicardia que originan y la depresión respiratoria. En este caso los agonistas antagonistas como la pentazozina o la buprenorfina son de utilidad pues produce menor depresión respiratoria y pueden administrarse a efecto o combinados con benzodiacepinas. Si la depresión cardiovascular o respiratoria fuese muy intensa se debe emplear un antagonista puro como la naloxona. En cuanto a los AINE debemos emplear los más modernos y tener en cuenta que se metabolizan en el hígado.

Traumatología/cuidados intensivos:

Inicialmente el paciente puede aparecer sin dolor debido al choque, daño cerebral, o analgesia por estrés. A medida que el paciente se recupera, percibe un incremento del dolor pero manteniendo aún una elevada inestabilidad cardiovascular. Los agonistas antagonistas como la pentazozina o la buprenorfina poseen unos limitados efectos cardiorrespiratorios y pueden administrarse a efecto. Si el dolor es muy intenso debe considerarse entonces la utilización de petidina o morfina. En el gato dosis muy bajas de ketamina son efectivas (0,5-1,0 mg/kg IM). Deben evitarse los tranquilizantes como la acepromacina.

Procedimientos neurológicos:

En lesión craneoencefálica los opiáceos están contraindicados en ventilación espontánea por la depresión respiratoria que producen,

con la consiguiente hipercapnia e hipoxia. Pueden emplearse con precaución en ventilación asistida. Los alfa2 agonistas reducen la presión intracraneal por lo que pueden emplearse de forma segura. En la cirugía de médula espinal aparece dolor severo y es difícil conseguir un buen plano anestésico. En este caso está indicada la analgesia multimodal de nueva generación con narcóticos agonistas puros.

Procedimientos oftalmológicos:

El dolor asociado a la manipulación del ojo es considerado de moderado a intenso. Se hace imprescindible una buena analgesia. Durante el posoperatorio el dolor puede provocar fases excitatorias que afecten al procedimiento experimental además de cursar con fases hipertensivas que afecten la presión intraocular. Se pueden emplear técnicas de analgesia tópica, locorregional y sistémica. La mejor elección es la administración perioperatoria de AINE, que no aumentan la presión intraocular, y opiáceos de duración prolongada como morfina, butorfanol o buprenorfina. La neuroleptoanalgesia producida por la combinación de fentanilo y droperidol también disminuye la presión.

Procedimientos que requieren cesárea:

La anestesia epidural sería la ideal si solo se utilizase esa técnica, pero en animales siempre va acompañada de un mantenimiento intravenoso o inhalatorio. La anestesia general es la técnica de elección. Los opiáceos atraviesan la barrera placentaria, pero son seguros a dosis mínimas antes de la inducción anestésica, solos o combinados con benzodiacepinas. Se recomiendan la morfina y la petidina. En algunos casos se evita la utilización de AINE por la posibilidad de aparición de aumento de sangrado. Si existe retraso en la recuperación se puede administrar naloxona.

Dolor posoperatorio:

La cirugía torácica, abdominal, ortopédica y de reparación de daño muscular o cutáneo extenso requieren la utilización rutinaria de analgésicos. En otros casos o en caso de duda, deben administrarse, morfina para dolor más intenso, y buprenorfina para los más moderados. Debe considerarse la administración de anestesia regional epidural.

Quemaduras:

Los opiáceos y la ketamina a bajas dosis son los fármacos de elección.

MEDICACIÓN PREANESTÉSICA

La preanestesia debe considerarse parte de la técnica anestésica. Existe actualmente en el mercado una gama tan diversa de medicamentos que pueden ser administrados durante el periodo previo a la anestesia, que las opciones para elaborar diferentes protocolos anestésicos son enormes. Gracias a esto, aunque se utilicen habitualmente tan solo unos pocos, podemos variarlos en función de la situación de cada paciente en concreto, de la cirugía y del procedimiento experimental a realizar. La anestesia general debe producir en el animal de experimentación relajación muscular, analgesia, supresión de reflejos y equilibrio en sus constantes vitales.

Objetivos de la medicación preanestésica

- Facilitar el manejo del paciente y reducir la liberación de catecolaminas.
- Facilitar la inducción, el mantenimiento y recuperación de la anestesia y garantizar que se desarrollen de un modo suave y seguro.
- Favorecer el equilibrio de las constantes vitales del paciente durante la anestesia general.
- Disminuir la dosis necesaria de fármacos para la inducción y mantenimiento de la anestesia, y por lo tanto reducir sus efectos secundarios.
- Proporcionar analgesia preventiva.
- Producir relajación muscular.
- Reducir los reflejos no deseados (por ejemplo, los reflejos vagales.)

El fármaco ideal para la premedicación debe conseguir una reducción del miedo y la ansiedad del paciente, debe ser fácil de administrar por diferentes rutas, debe tener un inicio rápido de acción y una duración razonable, ser reversible, predecible (dependiente de la dosis), y fiable, debe ser seguro y eficaz en todas las especies, producir un mínimo de efectos secundarios cardiovasculares, respiratorios y otros, y debe proporcionar cierta analgesia y relajación muscular. Ningún fármaco cumple todos estos criterios, así que los veterinarios deben seleccionar las combinaciones de medicamentos que proporcionen el mayor número de estas propiedades.

Para decidir qué combinación de fármacos debemos emplear en la preanestesia, es necesario tener en consideración el nivel de analgesia que va a requerir el paciente, su estado de salud, condi-

ción corporal, temperamento, y la duración estimada del procedimiento. Generalmente el protocolo preanestésico consta de una combinación de un agente tranquilizante/sedante, un analgésico y un antiinflamatorio no esteroideo. Esto junto a los anestésicos generales permite inducir un estado de anestesia balanceada donde se alcanzan todos estos objetivos

Grupos farmacológicos

ANTICOLINÉRGICOS:

Tradicionalmente se han empleado estas sustancias de actividad parasimpaticolítica en medicación preanestésica, para combatir la producción de secreciones en el tracto respiratorio y la hipersalivación, y para eliminar los riesgos de una estimulación vagal (bradicardia, parada cardiorrespiratoria) y laringoespasmo. Son también conocidos como vagolíticos. Producen broncodilatación, reducción de la producción de saliva y secreciones respiratorias y aumento de la frecuencia cardiaca con el consiguiente aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio.

Los anticolinérgicos se emplean para prevenir o tratar las bradicardias de tipo sinusal y bloqueos auriculoventriculares, y en la prevención de estados de sialorrea. Su uso rutinario ha decrecido enormemente, reservándose para protocolos en los que se emplean sustancias que den lugar a la aparición de bradicardias o incremento de la salivación.

Atropina:

Se presenta en forma de sulfato de atropina. Reduce la salivación, previene la bradicardia y produce broncodilatación y disminución de las secreciones gastrointestinales y de la función motora. Reduce la formación de lágrima, sobre todo en perro, durante varias horas. Se administra por vía intramuscular o subcutánea, e intravenosa en menor dosis. Su acción comienza a los 15 minutos y la duración de sus efectos es de 2 a 3 horas aproximadamente. Atraviesa la barrera hematoencefálica, pudiendo dar lugar a crisis epilépticas, y la placenta, y puede ocasionar una profunda taquicardia. No debe usarse en pacientes con taquicardia preexistente, ni con glaucoma o sinequia, pues produce midriasis. Produce timpanismo en rumiantes. Los conejos producen atropinasas por lo que sus efectos se ven prácticamente anulados. En cerdos se emplea habitualmente siendo muy útil contra la sialorrea y bradicardia. Su sobredosificación se puede tratar con fisostigmina administrada por vía venosa lentamente.

Glicopirrolato (Robinul®):

Es menos arritmogénico que la atropina. Reduce la producción de saliva y secreciones gastrointestinales, y no atraviesa la barrera hematoencefálica, o lo hace escasamente, ni la placenta. Puede causar taquicardia, aunque con menor intensidad que la atropina, por lo que no debe usarse en animales que la presenten. Se administra por vía subcutánea o intramuscular, e intravenosa a menor dosis. Sus efectos de inhibición vagal duran de 2 a 3 horas, y la reducción en la producción de secreciones hasta 7 horas. Es dos veces más potente que la atropina y su duración tres veces más prolongada. Se recomienda su uso en cesáreas. Es de elección en roedores y conejos. No se comercializa en España.

Tabla 13: Uso de anticolinérgicos en las distintas especies

FÁRMACO (mg/kg)	RATA	RATÓN	CONEJO	GATO	PERRO	CERDO
Atropina	0,05 IM	0,04-1 SC IP	0,05 IM	0,02-0,04 IM SC	0,02-0,04 IM	0,05 IM SC
Glicopirrolato	0,5 IM		0,1 SC IM	0,05 IM	0,01 IV	

TRANQUILIZANTES:

El grupo de los tranquilizantes o neurolépticos y sedantes se emplea por sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central. Se administran en el protocolo preanestésico por sus acciones ansiolíticas y sedantes. Los sedantes producen somnolencia, y a dosis altas fuerte depresión del sistema nervioso central con pérdida de consciencia semejante a la producida por los anestésicos generales. Altas dosis de tranquilizantes pueden dar lugar a síntomas extrapiramidales como temblores musculares. La actuación de los tranquilizantes sobre el sistema nervioso central es específica mientras que la de los sedantes es más inespecífica. Una de las ventajas de estos fármacos es su acción sinérgica con los opiáceos, de modo que se pueden administrar simultáneamente en la medicación preanestésica, reduciendo así su dosis y, en consecuencia, sus efectos secundarios.

Los más empleados en veterinaria son los agonistas α-2 adrenérgicos, las benzodiacepinas, los fenotiacínicos y los derivados de la butirofenona.

Agonistas α-2 adrenérgicos:

Estos fármacos presentan unas excelentes propiedades sedantes, aportan buena relajación muscular y producen una analgesia

de intensidad suave a moderada. Se emplean frecuentemente para obtener una inmovilización farmacológica, tanto en la preanestesia como en la sedación, siendo muy empleados gracias a sus ya citadas cualidades miorrelajantes y analgésicas.

Actúan fundamentalmente mediante la estimulación directa de los receptores α-2-adrenérgicos centrales, impidiendo a nivel presináptico la liberación de noradrenalina, lo que inhibe la respuesta de las neuronas adrenérgicas a los estímulos, produciendo por ello una depresión del SNC. Estos receptores inhiben parte de las respuestas del sistema simpático, ocasionando depresión del SNC, disminución de la actividad motora y ataxia. También se ven involucrados los receptores colinérgicos, serotoninérgicos, histamínicos H-2 y opiáceos. Estos fármacos presentan además efectos analgésicos, por depresión de las neuronas nociceptivas.

Estos sedantes actúan de forma similar a los opiáceos sobre receptores moleculares asociados a proteínas G, por lo que su uso combinado con opiáceos resulta sinérgico. Además, estos productos se emplean también epiduralmente para producir analgesia. Como ya se ha mencionado, producen relajación muscular lo que justifica su uso junto a ketamina, y reducen muy notablemente las dosis necesarias de anestésico general.

A nivel cardiovascular producen hipertensión arterial transitoria, seguida de hipotensión más duradera y bradicardia, todo ello debido al bloqueo alfa-2. También pueden provocar bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado y ocasionalmente senoatriales. Producen depresión respiratoria, disminuyendo el número de respiraciones por minuto y el volumen de la inspiración, dando por tanto un descenso del volumen-minuto, pudiendo llegar a provocar hipoxia grave en pequeños rumiantes como las ovejas. Causan hipotermia por depresión del centro termorregulador e hipoinsulinemia con la subsiguiente hiperglicemia y diuresis. La emesis, común en gatos y perros, se debe a una estimulación del centro del vómito.

Deben emplearse con precaución o evitarse su uso en animales con afecciones gastrointestinales, hepáticas, depresión respiratoria o disfunción laríngea o faríngea, cardiópatas y animales con afecciones urinarias.

Una ventaja de estos sedantes es que disponen como antídoto específico del atipamezol (Antisedan®, Revazol®) a dosis de 0,1-1 mg/kg, para antagonizar tanto sus efectos clínicos como cardiorrespiratorios.

Los compuestos de este grupo que se usan en sedación de pequeños y grandes animales son: xilacina (Rompún®, Setón®), medetomidina (Domtor®), dexmedetomidina (Dexdomitor®), detomidina (Domosedán®) y romifidina (Sedivet®). La medetomidina es un agonista más selectivo que la xilacina, por lo que es más potente y presenta menos afectos adversos derivados de actividad residual de tipo α-1. La xilacina y medetomidina y actualmente la dexmedetomidina son muy utilizadas en todas las especies animales, tanto solas como en combinación con otras drogas, dentro de la medicación preanestésica y para intervenciones quirúrgicas de corta duración, normalmente junto a ketamina.



Preanestesia en conejo

A nivel cardiovascular producen hipertensión arterial, seguida de hipotensión y bradicardia junto a depresión respiratoria (este fenómeno se observa sobre todo a dosis altas) todo ello debido al bloqueo alfa-2. También pueden observarse bloqueos cardiacos. Se debe evitar la premedicación con xilacina en perros si se va a instaurar una anestesia con productos halogenados (halotano) o si el paciente sufre disrritmias, ya que incrementa la sensibilización del miocardio frente a las catecolaminas circulantes. La xilacina está contraindicada en hembras gestantes por producir contracciones uterinas pudiendo interferir además la nidación del embrión en los estadios iniciales de la gestación. La medetomidina a dosis bajas deprime la motilidad uterina pudiéndose usar sin grandes riesgos de que induzca abortos.

Tabla 14: Uso de agonistas α-2 adrenérgicos en las distintas especies

FÁRMACO (mg/kg)	ROEDOR	CONEJO	GATO	PERRO	CERDO	RUMIANTE
Xilacina	5-10 IM IP	5 IM	1-2 IM SC	0,5-1 IV IM	1-3 IV IM	0,05 IM cabra 0,05-0,2 IV IM oveja
Medetomidina	0,5-1 IP	0,5 IM	0,3-1 IM SC	0,1-0,5 IV IM SC	0,3-0,8 IV IM	0,25 IM

Benzodiacepinas:

Este grupo de sustancias presentan actividad sedante, variable en función de la especie, aportando una excelente relajación muscular. Esta acción sedante resulta de su unión a los receptores cerebrales, y a que aumentan la actividad de los neurotransmisores inhibitorios. Como resultado, se produce una depresión en el sistema límbico, tálamo e hipotálamo. Sus efectos de relajación muscular, se basan en la inhibición motora a nivel medular, ya que estimulan la liberación y evitan la recaptación neuronal del GABA (neurotransmisor inhibidor), lo que además les confiere propiedades anticonvulsivantes. Por tanto son drogas con acción sedante, relajante muscular, anticonvulsivante y ansiolítica.

Son fármacos muy seguros, no producen depresión respiratoria y no alteran prácticamente los parámetros cardiovasculares, aunque tras la inyección intravenosa pueden producir una cierta hipotensión. Pueden ser fármacos de elección cuando las fenotiacinas están contraindicadas. Incrementan la circulación coronaria, presentando ciertas propiedades antidisrrítmicas al disminuir la liberación de catecolaminas. Sus efectos sedantes son muy marcados en conejos y pequeños roedores. No aportan analgesia.

En la práctica, el empleo de las benzodiacepinas como preanestésicos queda reducido a animales viejos, enfermos o con alteraciones metabólicas importantes.

No está indicada su utilización como sedantes únicos en pacientes sanos ya que pueden dar lugar a cuadros de excitación o mínima sedación, debido a esto y al hecho de que no presentan analgesia, suelen asociarse a opiáceos. Pueden aparecer cuadros de excitación paradójica en perros y gatos. Se ha formulado la hipótesis de que esta respuesta paradójica se deba al poder que presentan las benzodiacepinas para que los animales recobren viejos patrones de comportamiento abolidos durante su fase de adiestramiento.

El flumazenilo (Anexate®) antagoniza las benzodiacepinas y es útil en el tratamiento de sobredosis por estos fármacos, así como si se desea revertir la sedación, sobre todo en pequeños roedores y conejos.

Dentro de este grupo de fármacos, se encuentran el diacepam, midazolam, clonacepam, oxacepam y fluracepam. De ellos, los más empleados en la preanestesia de los animales de experimentación son el diacepam y el midazolam.

Diacepam (Valium®):

Es la benzodiacepina más empleada en medicina veterinaria. Sus efectos cardiorrespiratorios son mínimos. Se administra por vía intravenosa ya que su absorción intramuscular y subcutánea es muy poco fiable y produce dolor. En ocasiones produce flebitis ya que se solubiliza en propilenglicol que es irritante. La inyección intravenosa del fármaco debe hacerse de forma lenta, ya que el propilenglicol que utiliza como adyuvante puede provocar hipotensión, bradicardia, arritmias cardiacas y apnea si se administra muy rápido. Al no ser soluble en agua no debe mezclarse en la misma jeringa con sedantes, barbitúricos, atropina u opiáceos. Su metabolismo es hepático, generando varios metabolitos, incluyendo el nordiacepam, temacepam y oxacepam, que son farmacológicamente activos.

Midazolam (Dormicum®):

Al ser hidrosoluble, se administra sin problemas vía intravenosa e intramuscular (la absorción por esta vía es rápida y cercana al 90%). Presenta diferente solubilidad en función de su pH, siendo hidrosoluble en el preparado comercial (pH 3) pero liposoluble al pH corporal. Esto le confiere un comienzo de acción muy rápido después de la inyección. Presenta menos efectos acumulativos que el diacepam ya que su vida media es mucho más corta. Es más potente, posee un mayor efecto como relajante muscular. El midazolam se metaboliza en el hígado, principalmente por oxidación microsomal. Puede provocar una depresión respiratoria mayor que el diacepam.

Zolacepam (Zoletil®):

Esta benzodiacepina combinada con tiletamina se presenta en una mezcla anestésica comercializada como Zoletil®, muy utilizada en cerdos y gatos.

Tabla 15: Uso de benzodiacepinas en las distintas especies

FÁRMACO (mg/kg)	ROEDOR	CONEJO	GATO	PERRO	CERDO	RUMIANTE
Diacepam	5 IM IP	0,5-2 IV IM	0,05-0,4 IV	0,1-0,4 IV	1-2 IV IM	1-2 IV IM
Midazolam	5 IP	0,5-2 IV IM IP	0,05-0,25 IV IM	0,05-0,25 IM	0,1-0,5 IV IM	0,5 IV

Fenotiacinas:

Este grupo de tranquilizantes presentan suaves efectos tranquilizantes que se acompañan de un grado escaso de relajación muscular. No presentan poder analgésico salvo la metotrimepracina (no comercializada en España). Tienen un amplio rango de acciones centrales y periféricas y un periodo de latencia de unos 20-30 minutos antes de que estos efectos sean apreciables.

Actúan como antagonistas dopaminérgicos, y por tanto, como ansiolíticos y potentes antieméticos, lo que justifica su utilización en neuroleptoanalgesia junto a analgésicos narcóticos que inducen vómito, como la morfina. Disminuyen la actividad motora espontánea, sin embargo a dosis altas originan efectos extrapiramidales (rigidez, tremor, acinesia) o catalépticos. Sus acciones antihistamínicas los hacen muy recomendables en combinación con fármacos que puedan producir liberación de histamina como morfina, petidina, o Saffan®. Potencian el efecto de gran cantidad de anestésicos generales y analgésicos opiáceos.

Sus principales efectos secundarios son cardiovasculares. Bloquean los receptores α-1 adrenérgicos, provocando vasodilatación periférica y, en consecuencia, hipotensión, aunque de este bloqueo deriva también un efecto positivo, que es la prevención de la fibrilación ventricular inducida por catecolaminas circulantes durante la anestesia con anestésicos halogenados como el halotano. Además provocan hipotermia, en parte debida a la vasodilatación y en parte a una desregulación de los mecanismos termorreguladores, lo que debe ser considerado en las especies de menor tamaño más proclives a sufrirla.

Están contraindicadas en animales que presenten historiales de epilepsia, o patologías que predispongan a estos ataques, y como medicación preanestésica previa a la realización de mielografías. Tampoco deben utilizarse en pacientes hipovolémicos o que presenten riesgo de sufrir déficits en la circulación periférica durante la intervención quirúrgica.

Estos efectos cardiovasculares pueden presentarse incluso a las dosis normalmente recomendadas, por lo que, en ocasiones, se aconseja su uso junto a anticolinérgicos como la atropina o el glicopirrolato, especialmente en razas caninas de gran tamaño por ser las más sensibles junto con los Boxer a las fenotiacinas, y en concreto a la acepromacina.

Los fenotiacínicos más utilizados son la acepromacina y la propionilpromacina.

Acepromacina (Calmo Neosan®):

Sus efectos se inician a los 20 o 30 minutos tras su administración, lo que debe ser tenido en consideración antes de proceder a la inducción anestésica. Se combina con etorfina en la mezcla de neuroleptoanalgesia LA Immobilon™.

Propionilpromacina (Combelen®):

Sus efectos son similares a la acepromacina.

Metotrimepracina:

Posee propiedades analgésicas, tiene un 70% del poder analgésico de la morfina, y se utiliza junto a la etorfina en la mezcla neuroleptoanalgésica SA Immobilon™.

Tabla 16: Uso de fenotiacinas en las distintas especies

FÁRMACO (mg/kg)	ROEDOR	CONEJO	GATO	PERRO	CERDO	RUMIANTE
Acepromacina	1-5 IM IP	1 IM	0,05-0,2 IV IM	0,02-0,15 IV IM	0,2 IM	0,05-0,1 IM
LA Immobilon						0,5mL/50kg

Butirofenonas:

Producen efectos semejantes a las fenotiacinas en cuanto a sedación y acción antiemética. Producen más signos extrapiramidales por lo que se utilizan poco en pequeños animales. Su toxicidad y efectos hipotensores son, sin embargo, menos intensos.

En este grupo se incluyen el droperidol, la fluanisona, la azaperona y la lemperona.

Droperidol:

Muy empleado en mezclas de neuroloeptoanalgesia para animales de experimentación. Se combina con fentanilo en el neurolep-

toanalgésico Thalamonal® (droperidol 2,5 mg/ml + fentanilo 0,05 mg/ml) y en el Innovar-Vet™ (droperidol 20 mg/ml + fentanilo 0,4 mg/ml) comercializado fuera de nuestro país.

Fluanisona:

Se emplea en mezclas neuroleptoanalgésicas para animales de experimentación. En combinación con fentanilo (Hypnorm™) es de elección para la anestesia inyectable en conejos y pequeños roedores, pero no se comercializa en España.

Azaperona:

Se comercializa como Stressnil®, se emplea en cerdos produciendo moderada sedación.

Lemperona:

Se comercializa en los Estados Unidos como Nokemil© para su uso en perros y gatos.

Tabla 17: Uso de butirofenonas en las distintas especies

FÁRMACO (mL/kg)	ROEDOR	CONEJO	PERRO	CERDO
Fentanilo/ Droperidol	0,5 IM	0,22 IM	0,12 IM	
Fentanilo/ Fluanisona	0,2-0,6 IM IP rata 0,1-0,3 IP ratón	0,2-0,5 IM	0,1-0,2 IM	
Azaperona (mg/kg)				5-8 IM

Opiáceos:

Ya han sido revisados en el capítulo del dolor animal.

En general tienen pocos efectos sedativos en animales sanos, salvo los agonistas totales, y suelen emplearse junto a otros fármacos para obtener una buena sedación. Forman parte de la anestesia equilibrada o multimodal

Ciclohexaminas:

Este grupo de fármacos se estudia más en profundidad en el capítulo de anestesia parenteral.

Se emplean habitualmente en anestesia disociativa combinados con bloqueantes α-2 adrenérgicos, fenotiacinas y analgésicos

potentes, para procedimientos menores en perro y gato. También son útiles para lograr la inmovilización química en la premedicación del gato pero siempre asociadas a bloqueantes α-2 adrenérgicos, fenotiacinas o benzodiacepinas.

Los fármacos más usados son la ketamina (Imalgene®, Ketolar®) y la tiletamina asociada al zolacepam (Zoletil®).

Neuroleptoanalgesia

Clásicamente se conoce como la combinación de un sedante (neuroléptico) y un opiáceo (analgésico) aprovechando la existencia de un efecto sinérgico beneficioso entre ambos grupos de fármacos, sobre el hipotálamo y el sistema activador reticular. Se basa en la producción de un estado de sedación y analgesia profundos fruto de su combinación. Se obtiene un grado de neurolepsis o sedación cercano a la hipnosis y cierto grado de analgesia dependiendo del fármaco administrado.

Empleando las dosis habituales o menores de cada fármaco, logramos un efecto superior en sedación y analgesia con menos efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular y respiratorio. La potencia de sus efectos va a depender mucho de la vía de administración empleada. La vía intramuscular produce fuerte sedación y analgesia, y la vía intravenosa, un estado cercano a la hipnosis.



Neuroleptoanalgesia en el perro

Son muy utilizadas como combinaciones preanestésicas para producir sedación y analgesia en manipulaciones quirúrgicas menores, entre otros en pequeños roedores y conejos, perros, gatos y cerdos. También se emplean habitualmente para hacer exploraciones radiológicas, ultrasonográficas, quirúrgicas, tomografía computarizada, y resonancia magnética en pequeños animales. Muy útiles en la inmovilización química de las citadas especies.

No son las combinaciones más adecuadas para inducir una anestesia general y es conveniente asociar un hipnótico (propofol, barbitúrico, ketamina, anestésicos inhalatorios) para inducir sueño dado que aunque la analgesia sea suficiente y el paciente no padezca dolor, a dosis bajas la presencia de cierto grado de consciencia puede producir angustia y dolor psíquico. Además de las combinaciones utilizadas como premedicación, también puede asociarse un opiáceo de gran potencia como la petidina o el fentanilo para realizar intervenciones quirúrgicas mayores. En cualquier caso la adición de un hipnótico es a veces recomendable para asegurar la hipnosis.

Además de las combinaciones comerciales, son muy útiles otras combinaciones de neuroleptoanalgesia que podemos realizar para la preanestesia de los animales de experimentación:

Tabla 18: Combinacoines en neuroleptoanalgesia

ACEPROMACINA O BENZODIACEPINA	+	BUPRENORFINA O BUTORFANOL
ACEPROMACINA O BENZODIACEPINA	+	PETIDINA O MORFINA
MEDETOMIDINA O XILACINA	+	BUPRENORFINA O BUTORFANOL

Las combinaciones comerciales más conocidas son:

Fentanilo Droperidol

Fentanilo Azaperona

Meperidina Acepromacina

Etorfina Acepromacina

Etorfina Metrotrimepracina

Fentanilo Droperidol (Thalamonal®): Combinación muy utilizada en el hombre. Produce una excelente analgesia y sedación que normalmente induce al sueño (anestesia). La presentación comercial española posee una concentración muy baja que hace incómodo su uso. Dosis: IM: 0,8 mL/kg; IV:0,3-0,5 mL/kg.

Fentanilo Droperidol (InnovarVet®, USA). Preparado para veterinaria, no está disponible en España. Contiene 0,4 mg/mL fentanilo y 20 mg/mL droperidol. IM: 1 mL/8-10 kg. IV: 1 mL/15 kg.

Etorfina Acepromacina (Large Animal Inmobilon®) Etorfina Metrotrimepracina (Small Animal Inmobilon®) Ambas preparaciones se utilizan para la anestesia de animales salvajes mediante dardos. Cada envase posee un segundo vial que contiene el antagonista (Diprenorfina, Revivon ®), debiendo suministrar el mismo volumen de este que de mezcla neuroleptoanalgésica. La etorfina es muy tóxica para el hombre (puede producir la muerte): en caso de inyección accidental debe administrarse el antagonista inmediatamente.

Meperidina Acepromacina 3 mL contienen 10 mg acepromacina + 50 mg meperidina. Perro: 0,75-1,5 mL. Gato: 0,30-0,75 mL.

VALORACIÓN PREANESTÉSICA

Sabemos que la anestesia es un procedimiento que produce alteraciones físico-químicas en el organismo, que si no se tienen en cuenta y no son compensadas a tiempo, pueden llevar a la muerte o producir lesiones inesperadas en el animal. Por ello, todo procedimiento anestésico requiere de un diseño del protocolo acorde con la naturaleza de la intervención y los objetivos de la experiencia a realizar, pero también es preciso que se programe en función del estado físico del animal.

La legislación vigente obliga a utilizar como animales de experimentación a individuos sanos que se encuentren en perfecto estado higiénico- sanitario. El disponer de animales sanos es uno de los factores más importantes de cara a reducir el riesgo asociado con la técnica de anestesia. En cualquier caso, no debe asumirse sin más que los animales están sanos, sino que hay que constatarlo mediante la valoración preanestésica de su estado físico.

Con ella se identificará la existencia de anormalidades en los sistemas orgánicos y se evaluarán las posibles complicaciones asociadas al acto quirúrgico, evitando los aumentos de la tasa de morbimortalidad anestésica. Además se descartará que puedan existir enfermedades de curso subclínico o en periodo de latencia, que podrían agudizarse tras el procedimiento, arruinando así el tiempo invertido en el experimento.

Esta valoración, permitirá conocer y comprender las principales actuaciones preanestésicas, una vez que hayamos caracterizado

la severidad del problema. Finalmente nos permitirá adecuar el protocolo de anestesia a cada paciente en función de los medios de que se disponga.

De forma amplia, el periodo preanestésico podría dividirse en varias fases, que comenzarían por la adopción de medidas higiénico dietéticas. A continuación, se realizaría la reseña del animal, y una completa anamnesis, teniendo en cuenta su historial clínico. Y finalmente se llevaría a cabo la valoración clínica del animal, que debe incluir la realización de exámenes físicos, pruebas laboratoriales y pruebas complementarias específicas. En caso de detectarse alguna patología en estos exámenes, se adoptarían medidas para su corrección antes de llevar al animal a la última fase, que sería la anestesia.

Resulta de vital importancia descartar problemas infecciosos sobre todo respiratorios (más comunes en conejos y pequeños roedores), parasitológicos a nivel del tracto digestivo y sangre, así como situaciones que pudieran ser causa de hipoxia, hipotensión, o shock como son la anemia, deshidrataciones, hemorragias ocultas, etc. Por otro lado, los animales y otros materiales biológicos, sobre todo cuando se introducen de una fuente externa, deben ser controlados para prevenir la introducción de agentes transmisibles que además podrían influir en la salud de los humanos (agentes zoonósicos).

En el caso de los roedores, se prestará atención especial a la detección de problemas respiratorios crónicos, estados de insuficiencia renal y cetoacidosis.

La valoración del estado físico puede efectuarse en el momento de su recepción, y posteriormente debe repetirse antes de iniciar los experimentos, tras haber realizado la aclimatación de los animales a su nuevo entorno. Es importante permitir que los animales se adapten a las nuevas condiciones externas durante un periodo de 7-14 días, así se normalizarán sus sistemas neuroendocrinos tras superarse el estrés lógico inicial. En este tiempo se podrán observar sus conductas, patrones de comportamiento, ingesta de comida y agua, aparición de enfermedades latentes, todo lo cual será útil para estimar correctamente su estado de salud.

Medidas higiénico dietéticas

La mayoría de los fármacos anestésicos van a producir una abolición de los reflejos protectores como el de deglución, el de la tos, e inducen tránsitos digestivos anormales. Si se produce una regurgitación durante la anestesia, se pueden producir obstruccio-

nes en las vías respiratorias e insuficiencia respiratoria, y en caso de supervivencia provocará neumonía por aspiración. Para evitar estas complicaciones se recomienda el ayuno y la privación de agua.

El ayuno de sólidos será de 6 a 12 horas para los carnívoros, de 24 horas en los équidos y superior a 24 horas en los rumiantes. El ayuno de líquidos será de 2 a 4 horas en los carnívoros, entre 12 y 24 horas para los équidos y superior a 24 horas en los rumiantes.

Los animales pediátricos o muy pequeños, en general de mayor tasa metabólica, o los debilitados, tienen un mayor riesgo de sufrir hipoglucemias y deshidratación si se realiza un ayuno prolongado, y mucho más teniendo en cuenta, que existirá también un ayuno posoperatorio motivado por el dolor, o por los ritmos circadianos de ciertas especies. Por eso se debe disminuir el tiempo de ayuno de comida y no dejarles en ayuno de líquidos. También es recomendable proporcionarles fluidos con glucosa durante el periodo de ayuno sólido.

En los pequeños animales de laboratorio, el ayuno normalmente es innecesario, ya que los roedores y conejos no vomitan, si bien los cobayas pueden retener comida en la orofaringe que pueden regurgitar. Por otro lado es muy importante evitar los estados hipoglucémicos, que pueden aparecer en anestesias de más de 30 minutos de duración, por lo que en cualquier caso, para estos animales, además de proporcionar glucosa y cristaloides por vía preferiblemente intravenosa durante la intervención quirúrgica, sería necesario limitar los periodos de ayuno a no más de 6 horas.

Reseña e Historial clínico

En esta fase se recabará información general, que deberán proporcionar el personal responsable de los animales, y que deberá quedar registrada por escrito, en formularios preparados oportunamente. En ellos figurarán datos básicos del animal, como la especie, raza, edad, peso, sexo, estado de gestación, y temperamento. Asimismo se pondrá de manifiesto la presencia de anormalidades físicas, el estado de vacunación y desparasitación, así como las enfermedades padecidas anteriormente, historial de vómitos, tos, etc. Igualmente se indicarán los fármacos usados recientemente o en la actualidad, y si es posible, también su predisposición a reacciones anafilácticas frente a determinadas drogas. Es útil conocer la presencia de patologías preexistentes en el lugar de origen de los animales. Además se añadirá la información disponible a cerca de anestesias realizadas anteriormente y causa por la que se anestesia.

Tabla 19: Registro preanestésico

HOJA DE CONTROL DE ANESTESIA					
Fecha		Especie		Raza	
Edad		Sexo		Peso	
Nombre/Nº		Propiet/Tfno			

Historial clínico	
Síntomas actuales	Tratamiento actuales
Ayuno Privación agua	Alergias

FC		Auscultación		Pulso		Tª	
FR		Carácter		Hidratación		TRC	

Hemograma	Bioquímica sanguínea	Pruebas coagulación
ECG	RX	ECO

ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV	ASA V	E

Intervención	Quirófano
Cirujano	Anestesista

PREMEDICACIÓN					INDUCCIÓN				
Fármaco	Dosis	Vol	Vía	Hora	Fármaco	Dosis	Vol	Vía	Hora

Efecto	Efecto
Oxígeno Si☐ No☐	Fluidoterapia RL☐ SF☐ SG☐ ☐ ml/h

A este registro se irán incorporando los distintos datos que vaya generando el procedimiento anestésico, tales como el resultado de la exploración, análisis laboratoriales y pruebas complementarias

realizadas. Es muy importante señalar los fármacos empleados en la premedicación, en la inducción y el mantenimiento anestésico, reflejando la dosis, vía de administración y momento de su aplicación. De igual forma, figurará la administración de fluidos y la pauta empleada, así como la evolución en el tiempo de la monitorización de los parámetros fisiológicos. También resulta de gran interés, con vistas a su estudio posterior, hacer señalar en este registro el efecto de los fármacos empleados, y de las complicaciones u otros eventos que tengan lugar durante el procedimiento.

La especie y la raza son *per se* datos fundamentales a considerar en anestesia. Así, los gatos presentan de entrada problemas importantes de manejo, y los pequeños rumiantes son malos candidatos a la anestesia general (por el alto riesgo de regurgitación y de timpanismo) y son muy sensibles a los sedantes agonistas alfa-2 adrenérgicos. Los cerdos y gatos tienen gran tendencia a sufrir laringoespasmo, los cerdos además son malos candidatos a protocolos generales de sedación y puede presentar una intubación difícil.

Algunas razas como los Boxer y las razas caninas gigantes son muy sensibles a tranquilizantes como la acepromacina, mientras que las razas braquicéfalas presentan un tono vagal aumentado, con mayor riesgo de obstrucción de la vía aérea, hipoventilación durante la anestesia, y facilidad para el vómito durante la recuperación. Las razas leptosómicas como los galgos, por su escasa grasa corporal, son malos candidatos al empleo de barbitúricos.

La edad es otro factor importante. En general en pediatría, así como en geriatría, hay que tener en cuenta una disminución de los requerimientos anestésicos ya que los individuos muy jóvenes (menos de 6 meses de edad) y neonatos, presentan sistemas metabólicos hepáticos inmaduros, por lo que no deben someterse a drogas anestésicas que precisen de gran biotransformación o que tengan larga vida media. Además su metabolismo renal también está reducido, ofreciendo una filtración glomerular del 30% al 40% de la del adulto. También en ellos, la secreción tubular representa el 20%-30% de la del individuo maduro. Por otro lado, al igual que las especies de pequeño tamaño, como en los pequeños roedores, tienen tendencia a sufrir de hipotermia, y poseen mayor riesgo de padecer hipoventilación e hipotensión. También es característico que dispongan de un menor control sobre su temperatura y glucemia, y que exista un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

En individuos geriátricos (de entre 7 y 10 años), sobre todo en perros y gatos, existe una disminución en la habilidad para compensar las complicaciones de la cirugía. En ellos, hay que descartar la existencia de insuficiencia renal crónica, que puede agravarse por el ayuno de agua, así como porque existan otras enfermedades concurrentes. En estos pacientes de mayor edad conviene realizar una analítica completa sobre el estado de los sistemas orgánicos (hígado, riñón, cardiovascular, respiratorio).

La determinación del peso corporal es imprescindible para calcular las dosis anestésicas de forma precisa. La distribución y cantidad de grasa corporal influirá en la dosis y farmacocinética de la gran mayoría de fármacos utilizados en anestesia. En general, los animales delgados necesitarán menos dosis de agentes liposolubles. Los caquécticos y malnutridos tienen una hipoalbuminemia y linfopenia que aumenta el riesgo de complicaciones posoperatorias.

Los perros de raza miniatura y los gatos, presentan una escasa masa corporal (peso inferior a 5 kg.). En estas condiciones el riesgo de sobredosificación es alto por lo que hay que calcular el peso de forma precisa, y ajustar a la baja las concentraciones de algunos anestésicos como el tiopental.

La obesidad puede provocar una sobreestimación en la dosis de agente inductor. El que los animales obesos tarden más tiempo en recuperarse de la anestesia por barbitúricos suele ser debido a una sobreestimación del peso corporal y no a que se produzca un acúmulo de anestésico en la grasa. Por ello se recomienda el cálculo de la dosis anestésica en función del peso ideal del animal. La obesidad si es severa puede dificultar la función respiratoria, sobre todo durante la anestesia general (limita el desplazamiento del pulmón por la acumulación de grasa mediastínica, incrementa el peso de la pared torácica, incrementa el volumen y peso abdominal). Todo ello puede hacer necesario el soporte ventilatorio intraoperatorio y posoperatorio, con vistas a prevenir la hipoventilación.

Los animales de masa corporal relativamente grande y con bajo metabolismo basal necesitan dosis proporcionalmente menores de anestésico que las más pequeñas.

La determinación del peso corporal es también útil para estimar pérdidas de peso en el posoperatorio.

La diferencia entre sexos no es significativa, pero es importante descartar que las hembras se encuentren preñadas, ya que ciertos

productos sedantes y anestésicos pueden matar a los fetos o inducir abortos o malformaciones. Es por tanto fundamental revisar los posibles efectos oxitócicos y teratogénicos de los fármacos que se vayan a emplear.

Además las hembras preñadas son más sensibles a la anestesia general, tienen mayor riesgo de regurgitación y sufren de anemia dilucional. Tanto la madre como los fetos son particularmente sensibles a la hipotensión e hipoxemia y deberían tomarse precauciones especiales para prevenir esto, independientemente de la técnica anestésica utilizada.

El útero gestante puede interferir con la respiración (disminuye la capacidad pulmonar y la capacidad residual funcional del pulmón) por el desplazamiento anterior del diafragma, y dificultar el retorno venoso cuando el paciente está en decúbito supino, por compresión de la cava abdominal y por incremento de la presión intratorácica

En relación al temperamento, se pueden presentar reacciones paradójicas con el uso de tranquilizantes suaves en animales excitados, tal y como puede ocurrir con el diacepam, o con la xilacina, que pueden resultar ineficaces. Tendremos en cuenta que animales de carácter nervioso o agresivo van a dificultar la evaluación preanestésica y pueden ser un peligro para las personas.

Es necesario tener en cuenta, también, la presencia de anormalidades anatómicas, propias de algunas razas, como las descritas para los braquicefálicos, o las provocadas por diversas patologías o lesiones, como las fracturas mandibulares, la existencia de colapso traqueal o masas cervicales.

En caso de que los individuos estén recibiendo fármacos antes de la operación, se estudiará su interferencia con la anestesia. Los tratamientos continuados con corticoides deprimen la función adrenal por lo que la secreción endógena de esteroides no va a cubrir las necesidades asociadas al estrés anestésico-quirúrgico. Por tanto, en estos individuos se debería administrar inmediatamente antes de la inducción de la anestesia una dosis de glucocorticoides (1 mg/kg de dexametasona). Esta dosis no se debe repetir al menos que la cirugía se prolongue o que la recuperación se complique y se retrase entre 8 y 12 horas. El empleo de AINE se ha relacionado con posibles lesiones renales potenciadas con la hipotensión secundaria a diversos agentes inyectables (propofol, α-2 agonistas).

Algunos antibióticos inhiben el sistema microsomal hepático dando lugar a anestesias más largas y profundas. Otros antibióticos

como la neomicina, kanamicina, estreptomicina, polimixina B, bacitracina y gentamicina, pueden potenciar la duración de acción y los efectos de ciertos bloqueantes neuromusculares. Pueden incluso potenciar la relajación muscular y la depresión respiratoria, de los anestésicos inhalatorios. Los antibióticos aminoglucósidos, tetraciclinas y cefalosporinas pueden causar toxicidad renal. Este efecto aparece especialmente cuando son combinados con diuréticos (furosemida), AINE y metoxiflurano. Este mismo grupo de antibióticos puede inducir también otros procesos tales como hipotensión, hipoxia o vasoconstricción periférica.

El efecto depresor sobre el SNC del fenobarbital podría ser aditivo al de la anestesia general y podría provocar una reducción en la dosis de anestésico. Con la administración crónica el paciente desarrolla tolerancia a los efectos depresores del SNC que produce la droga y se podrían incrementar las necesidades de anestésico general. Como el fenobarbital es un agente que estimula los enzimas microsomales, la biotransformación de los barbitúricos o de la ketamina debería ser más rápida por lo que la duración de su efecto sería más corta. La biotransformación de los anestésicos inhalatorios estaría también incrementada. Este fármaco determina un incremento en la producción de metabolitos fluorados con el halotano hasta niveles tóxicos.

Los diuréticos predisponen al paciente a un déficit de fluidos (deshidratación e hipovolemia) y a desequilibrios electrolíticos. Si el desequilibrio electrolítico es severo, la dosis de diuréticos debería reducirse (sin comprometer el problema por el que los diuréticos se están administrando –fallo cardiaco, edema pulmonar o cerebral–) e instaurar una terapia para corregir estos desequilibrios. Los diuréticos pueden potenciar el efecto nefrotóxico de algunos antibióticos. La furosemida disminuye el potasio sérico, originando debilidad muscular y arritmias cardiacas.

La cimetidina, muy utilizada como protector gástrico, prolonga la acción del diacepam y los barbitúricos, al reducir la actividad de enzimas hepáticas. Los organofosforados empleados como antihelmínticos incrementan la toxicidad de la acepromacina y prolongan la acción de la succinilcolina.

Examen físico

Este examen permite aproximarnos al estado físico del paciente, y orienta hacia la detección de enfermedades potenciales, que puedan precisar de pruebas complementarias más específicas para

su diagnóstico definitivo, siendo recomendable prestar atención especial en la evaluación de la función cardiovascular y pulmonar.

Debe iniciarse con una primera inspección del aspecto externo del individuo, o de todos los individuos en caso de tratarse de una colonia de animales de laboratorio. La presencia de descargas mucosas a nivel nasal u ocular (ej. perros, gatos y conejos), la existencia de áreas perioculares húmedas y teñidas de pigmento de porfirina (ej. ratas), o la observación de restos de heces u orina en la región perianal es suficiente evidencia para sospechar la presencia de enfermedad. El lustre del pelo, su brillo y su limpieza, así como la actitud, la mirada y la postura adoptada por los animales son otros detalles a tener en cuenta. Tras finalizar la inspección ocular deben realizarse las siguientes exploraciones:

- Toma de la temperatura corporal.

Tendremos en cuenta que la hipertermia suele estar causada por infección, excitación, inflamación de origen no infeccioso o condiciones ambientales desfavorables. El mayor catabolismo dificultará la recuperación, y si existe un proceso séptico, el estrés de la cirugía, y el descenso de las defensas inmunitarias que produce la anestesia, puede predisponer a la extensión de la infección Por ello, las cirugías que no sean urgentes deberían posponerse.

La hipotermia puede estar causada por un ambiente desfavorable o por la imposibilidad del hipotálamo para controlar la temperatura corporal, lo que indica la existencia de una enfermedad intracraneal grave. Pero también la mayoría de los anestésicos inhiben el centro termorregulador con lo que su temperatura disminuye irremediablemente.

La hipotermia produce una vasoconstrición generalizada que dificulta la redistribución de los anestésicos, lo que puede potenciar o prolongar su efecto. Pero también el metabolismo suele estar reducido, lo que determina un alargamiento de su efecto y mayor riesgo de sobredosificación. Es pues muy importante prevenir la hipotermia en todos los pacientes

Habrá que tener en cuenta la cirugía de la que se trate, ya que la apertura de cualquier cavidad hace que la pérdida de temperatura sea mayor por exposición y evaporación. Y deberemos disminuir al máximo el tiempo de exposición prequirúrgica. Es recomendable anticiparnos a esta situación, y comenzar a calentar a nuestro paciente desde el comienzo de la anestesia, sin esperar a que la temperatura

disminuya peligrosamente. Se emplearán para ello mantas aislantes y/o dotadas de calefacción, preferentemente mediante circuitos cerrados de aire o agua caliente, y soluciones endovenosas tibias. Se procurará rasurar el área mínima imprescindible compatible con una técnica aséptica.

Cuanto menor sea el animal, mayor es en proporción su superficie corporal y mayor tendencia tendrá a la perdida de temperatura. Esto es especialmente importante en los pequeños animales de laboratorio, que pueden llegar a perder entre 10 y 15 grados en 20 minutos. En ellos se emplearán métodos especiales, utilizando envoltorios de plástico con burbujas o de aluminio, botellas de agua caliente, ventiladores de aire caliente, lámparas y mantas de agua caliente. En estos animales se usarán desinfectantes templados para el lavado aséptico del área quirúrgica, y evitaremos las soluciones con base alcohólica.

- Evaluación de la función cardiovascular

Para evaluar la perfusión periférica, se examinará el color de las mucosas no pigmentadas y el tiempo de relleno capilar (TRC), que en el perro y el gato no deberá ser menor de 2,5 segundos, e idealmente menor a 1 segundo. Un TRC prolongado puede indicar vasoconstricción periférica o descensos en la perfusión. La colora-



Valoración del TRC



Auscultación cardíaca

ción de las mucosas nos permitirá detectar anemia si son pálidas, hipoxemia (presencia de más de 5 g/dL de hemoglobina no oxigenada) si son cianóticas, o ictericia, y junto al pellizco cutáneo, nos permitirá estimar el grado de deshidratación. Otras causas de vasoconstricción periférica deberían ser también valoradas y corregidas: miedo/excitación, dolor, shock, hipotermia, fallo cardiaco.

La administración de drogas anestésicas a pacientes deshidratados, hipovolémicos, hipotensos o chocados, puede dar lugar a una profunda hipotensión y muerte. Estos animales deberían ser rehidratados antes de la inducción. En situaciones con menor déficit hídrico o de urgencia, 10-40 mL/kg de una solución de Ringer debería ser administrada rápidamente antes de la inducción. Se puede llegar a perfundir hasta 60 mL/kg/hora en el gato y 90 mL/kg/hora en el perro de soluciones de Ringer lactato, dependiendo del hematocrito, proteínas totales y presión venosa central.

También para valorar la perfusión periférica, se determinará la frecuencia y calidad del pulso. Este último deberá ser simétrico, fuerte y regular, y estará también condicionado por el estado de hidratación. Cada latido cardiaco debería estar asociado a un pulso fuerte y lleno. Si el pulso disminuye notablemente a intervalos regulares o irregulares, se debería realizar un electrocardiograma para determinar la actividad eléctrica del corazón. Pulsos débiles

pueden estar relacionados con volúmenes reducidos de vaciado cardiaco y pueden aparecer asociados a taquicardia, hipovolemia/ deshidratación, hipotensión, vasoconstricción o fallo cardiaco. La calidad del pulso puede aparecer oscurecida en pacientes obesos o con edema de extremidades. La existencia de bradicardia condiciona la utilización de opiáceos y α-2 agonistas.

Se efectuará una auscultación cardiaca, para estudiar el ritmo y frecuencia cardiacas, y detectar posibles soplos. El ritmo cardiaco puede variar entre los 80 y 160 latidos por minuto (lpm) en los perros normales y entre 100 y 200 lpm en los gatos normales (en los pequeños animales de laboratorio puede ser difícil valorar de esta forma estos parámetro, dada sus elevadas frecuencias: 570 en el ratón, 350 en la rata, 155 en el cobaya y 220 en el conejo.)

Si el ritmo cardiaco es anormalmente lento el paciente debería ser evaluado para determinar la presencia de bloqueos de conducción atrioventricular, hipercalemia, tono vagal alto o severa toxicidad sistémica endógena o exógena. Ritmos cardiacos lentos en ausencia de alteraciones cardiovasculares pueden ser de poca importancia.

El ritmo cardiaco debería ser mantenido durante la anestesia por encima de 60 lpm con drogas anticolinérgicas (atropina) o simpaticomiméticas (dopamina, dobutamina).

Si el ritmo cardiaco es anormalmente rápido, el paciente debería ser evaluado para determinar la causa del alto tono simpático: miedo, excitación, fiebre, disnea, anemia, sepsis, hipovolemia/deshidratación o fallo cardiaco.

El ritmo del corazón debería ser regular o regularmente irregular. Variaciones en el tono vagal, que pueden o no estar sincronizadas con el ciclo ventilatorio, causan variaciones cíclicas en el ritmo cardiaco. La irregularidad es habitualmente eliminada por la excitación o mediante la administración de anticolinérgicos.

Otras arritmias distintas de la bradicardia o taquicardia sinusal pueden estar asociadas a enfermedades cardiacas intrínsecas o a trastornos metabólicos sistémicos y pueden requerir un ajuste del protocolo anestésico estándar.

Los soplos son causados por el paso turbulento de la sangre a través de válvulas que no cierran o no abren adecuadamente o por la existencia de comunicaciones anormales entre arterias y venas o entre el lado izquierdo y derecho de la circulación. El origen del

soplo debería identificarse, si es posible, antes de la inducción de la anestesia general. La insuficiencia de aorta o pulmonar tienen más importancia clínica que la insuficiencia mitral y tricúspide. Defectos del septo interventricular y persistencia del conducto arterioso tienen una importancia todavía mayor.

- Evaluación de la función respiratoria

En primer lugar se estudiará el patrón respiratorio, teniendo en cuenta la profundidad y la frecuencia respiratoria, que suele variar entre 10 y 40 respiraciones por minuto (rpm) en perros tranquilos y entre 20 y 60 rpm en el gato (180 en ratón, 80 en la rata, 120 en el cobaya y 220 en el conejo).

La bradipnea excesiva puede estar asociada con ventilación inadecuada y puede ser un componente de enfermedades que depriman el SNC. La bradipnea se magnificará con la anestesia general.

La taquipnea o esfuerzos ventilatorios excesivos (disnea) pueden estar asociados con excitación, dolor, fiebre, obstrucción de vías respiratorias, pérdida de integridad de la pared costal, enfermedades del espacio pleural (neumotórax, hidrotórax, hemotórax, hernia diafragmática), hipotensión, hipoxia o acidosis metabólica. Cualquier anormalidad orgánica puede empeorar por la anestesia general y causar hipoxia severa.

La ventilación debería ser suave y fácil sin esfuerzo por parte del paciente. La inspiración debe ser llena y profunda, con expansión torácica y abdominal. La espiración debe ser pasiva y no entrecortada y algo más corta que la inspiración.

Inspiraciones y espiraciones cortas y profundas pueden ser indicativas de estrechamiento de las vías aéreas altas o bajas. Respiraciones rápidas y superficiales pueden indicar enfermedad restrictiva. Expansión independiente del tórax o del abdomen, durante la inspiración, puede indicar lesión del nervio frénico o lesión medular a nivel torácico, respectivamente. Retracción de la musculatura intercostal durante la inspiración, es indicativo de una excesiva presión intrapleural subatmosférica y puede aparecer con la obstrucción de las vías aéreas altas.

Es imprescindible la realización de una auscultación abarcando todas las áreas del pulmón y vías aéreas altas. Con ella deberíamos identificar el momento en el que se produce un sonido anormal con respecto al ciclo respiratorio y el área específica donde se pro-

duce. Los sonidos alveolar y bronquial pueden estar exagerados en pacientes con pared costal delgada o con volúmenes tidales grandes. Estos sonidos pueden estar bilateralmente disminuidos en pacientes con una capa pilosa espesa, obesos o con movimientos respiratorios suaves.

La ausencia unilateral o bilateral de sonidos alveolares o bronquiales puede estar causada por alteraciones del espacio pleural, intubación bronquial selectiva, pleuritis o fibrosis pleural.

La inspección del tracto respiratorio superior cobra gran importancia en los pequeños animales de laboratorio, ya que lagomorfos y roedores son respiradores nasales, y en ellos las infecciones en estas vías respiratorias son frecuentes. Es pues muy importante asegurarse de que ambos conductos nasales son funcionales. Esto puede realizarse enfrentando un pequeño espejo dental a cada uno de los orificios nasales y comprobando su empañado.

La exploración física se completará con la exploración ocular, valorando la respuesta de la pupila a la luz y color de la conjuntiva, la exploración cutánea, la palpación de ganglios linfáticos y de órganos abdominales. También se comprobarán los reflejos y el estado mental del paciente. Animales muy agresivos o con tendencia a morder pueden requerir una sedación profunda, o una anestesia general, para realizar su exploración. Animales que están deprimidos o que son estoicos no requieren sedación preoperatoria e incluso suelen necesitar menos dosis de agente inductor.

Pruebas laboratoriales

Las pruebas laboratoriales a realizar van a depender del resultado de la anamnesis previa y el examen físico del animal. Pero también influirá el tipo y duración de la cirugía, o de si esta es selectiva o tiene carácter de urgencia. También se tendrá en cuenta la disponibilidad de medios de análisis.

En casos donde la exploración física haga sospechar de la existencia de anemia, deshidratación, o infección, resulta útil determinar los siguiente parámetros: hematocrito (PCV), proteínas plasmáticas totalesn (PPT), hemograma, fórmula leucocitaria y glucemia.

Con estos parámetros podremos determinar la existencia de infección o diabetes (esta puede exacerbarse tras el estrés derivado de la anestesia y cirugía), si hay anemia y/o deshidratación, o hipoproteinemia.

Tabla 20: Pruebas laboratoriales necesarias según el estado del paciente

	HEMOGRAMA	PERFIL BIOQUÍMICO	URIANÁLISIS	PRUEBAS DE COAGULACIÓN	ECG	GASOMETRÍA
ASA I	Si o PCV y PPT	No necesario o básico	No necesario o básico	No necesario	No	No
ASA II	Sí	Básico	Básico	No necesario	No/Sí	No necesario
ASA III	Sí	Básico + según necesidades	Completo	Según necesidades	No/Sí	No necesario
ASA IV	Sí	Básico + según necesidades	Completo	Según necesidades	Sí	Sí
ASA V	Sí	Básico + según necesidades	Completo	Según necesidades	Sí	Sí

	HEMOGRAMA	PERFIL BIOQUÍMICO	URIANÁLISIS	PRUEBAS DE COAGULACIÓN	ECG	GASOMETRÍA
Sedación	Sí o PCV y PPT	No necesario o básico	No necesario o básico	No necesario	No	No necesario
Cirugía menor	Sí	Básico	Básico	No necesario	No/Sí	No necesario
Cirugía moderada	Sí	Básico + según necesidades	Completo	Según necesidades	No/Sí	Según necesidades
Cirugía mayor	Sí	Básico + según necesidades	Completo	Según necesidades	Sí	Sí

Tabla 21: Pruebas laboratoriales necesarias según gravedad de las intervenciones

Esta última incrementa la fracción libre anestésica y por ello el efecto anestésico, e incluso puede dar lugar a hipovolemia (debido a una insuficiente presión oncótica) si las concentraciones de hemoglobina y de albúmina plasmática decrecen demasiado. La presencia conjunta de un estado de anemia, puede determinar la existencia de una insuficiente cantidad de oxígeno disponible en los tejidos.

La inducción de la anestesia normalmente está asociada a una reducción en la concentración de hemoglobina debido a dilatación esplénica, vasodilatación periférica y reducción en la presión arterial. Además la cirugía suele provocar pérdida de sangre. La administración de fluidos para compensar la reducción en la presión arterial y la pérdida de sangre inducida por la anestesia suele provocar mayor hemodilución.

Es deseable por todo esto iniciar la anestesia con un valor preoperatorio de hemoglobina de al menos 9-10 g/dL (equivalente a un PCV de 27- 30%) de forma que el paciente se pueda adaptar a las reducciones asociadas a la anestesia y cirugía.

Pacientes con anemia preoperatoria pueden requerir la administración de sangre o plasma en el preoperatorio o intraoperatoriamente con el objeto de mantener una adecuada concentración de hemoglobina y/o proteínas plasmáticas.

Algunas de las situaciones a estabilizar antes de la anestesia incluirían una deshidratación severa, con pérdidas superiores al 6-8%, anemia o hemorragia con valores de hematocrito inferiores al 20%, hipoproteinemia con contenido de albúmina inferior a 2 g/dL y proteína plasmática total inferior a 3,5 g/dL, y alteraciones electrolíticas y/o del pH (pH <7,2).

En algunas circunstancias pueden efectuarse análisis bioquímicos más complejos para valorar la funcionalidad hepática y renal y tiempos de coagulación.

La determinación del BUN y la creatinina es obligatoria en pacientes con problemas renales. En aquellos con patología renal compensada se debe administrar fluidos o diuréticos para mantener el flujo sanguíneo y la función renal en el periodo perioperatorio. La destrucción por hipoxia de unas pocas nefronas, provocada por la disminución del flujo renal durante el periodo anestésico, puede descompensar la función renal e inducir el fallo renal agudo.

A estos animales no se les debe restringir el consumo de agua en el preoperatorio, y deberían ser abolidos los agentes anestésicos que requieren ser metabolizados o excretados a nivel renal.

Pacientes con oliguria o anuria a menudo retienen metabolitos tóxicos y pueden presentar una endotoxemia generalizada y debilidad.

Las enfermedades hepáticas severas pueden dar lugar a un retraso o incapacidad para el metabolismo de anestésicos que requieren del metabolismo hepático para su eliminación. Esto puede provocar la retención de metabolitos intermedios que pueden resultar tóxicos para el paciente. En estos animales no se deberían utilizar fármacos anestésicos que requieran al hígado para su eliminación

La determinación de las enzimas citoplasmáticas (ALT y AST) nos dan una idea cualitativa de la patología hepática pero no nos

dan información sobre la función del hígado. Estas enzimas pueden estar muy elevadas en problemas hepáticos localizados, en los que la función hepática es bastante adecuada.

Un perfil bioquímico básico debería incluir la determinación de los siguientes parámetros: BUN, creatinina, ALT, glucosa, proteína plasmática total y potasio. Al que se podrían añadir otros en función de la necesidades: GGT, ácidos biliares, fosfatasa alcalina, colesterol, proteinograma e iones (Na, Ca, Mg y P).

En algunas condiciones es aconsejable realizar pruebas de coagulación, determinando el fibrinógeno y los tiempos de trombina.

Se podría realizar también un urianálisis básico valorando el aspecto de la orina y otros parámetros como la densidad, glucosuria, cetonuria, pH, proteinuria y presencia de sangre en orina. El urianálisis se completaría con la determinación de nitritos, bilirrubina, urobilinógeno, leucocituria, sedimento y técnicas de tinción.

Sin embargo es importante tener en cuenta que las pruebas de laboratorio y las técnicas diagnósticas específicas solo se deben realizar sobre la base del examen físico y la historia clínica. La utilización de pruebas laboratoriales extensas y técnicas diagnósticas específicas de forma sistemática no ayuda a mejorar los resultados.

Pruebas complementarias específicas

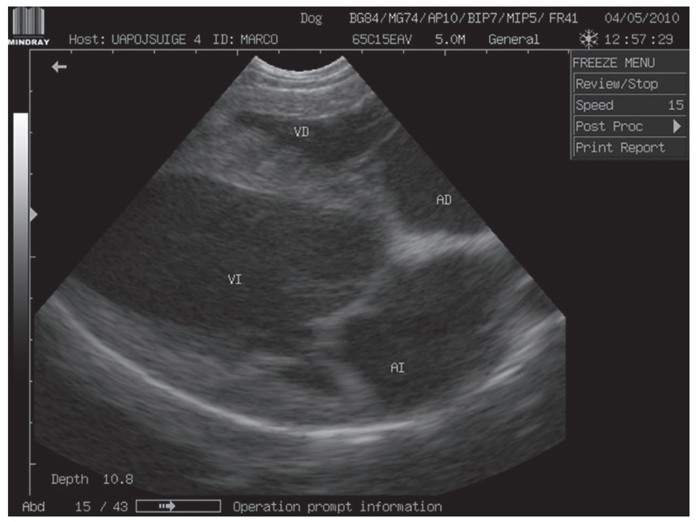
El electrocardiograma (ECG) se realiza en aquellos casos en que durante la auscultación se detecten arritmias o pulso anormal. Es también recomendable hacerlo siempre en perros de más de 7 años. Y necesario también en aquellos casos en que, por razones de la experiencia a realizar, quiera comprobarse la actividad eléctrica del miocardio.

Pero tendremos en cuenta que un ECG normal no siempre indica ausencia de alteraciones. Las radiografías de tórax nos permiten



Registro de ECG

evaluar el pulmón y las anormalidades en la tráquea, así como la silueta cardiaca, aunque la ecocardiografía es el medio más preciso para valorar la funcionalidad del corazón.



Ecocardiografía

Como dijimos antes, en caso de detectarse alguna patología en estos exámenes, se adoptarían medidas para su corrección antes de llevar al animal a la última fase, que sería la anestesia.

Por ejemplo, tendremos en cuenta la mayor probabilidad de detectar enfermedades subclínicas en animales geriátricos, como niveles elevados de nitrógeno ureico y creatinina. Este hallazgo implica una mayor probabilidad de que se encuentren comprometidas un elevado número de nefronas. El conocimiento de este dato previo a la anestesia, permitirá la administración de los fármacos y la fluidoterapia oportunas, para su corrección, o en su caso, para evitar la progresión de la enfermedad con motivo del acto quirúrgico y el periodo anestésico.

Otros problemas que se detectan más frecuentemente incluirían las deshidrataciones y/o alteraciones de electrolitos, que se corregirían con la oportuna fluidoterapia. Los estados de insuficiencia cardiaca, requerirían su compensación farmacológica. Infecciones y autointoxicaciones, se tratarían con antibióticos y AINE. La fluidoterapia y la administración de transfusiones serían necesarias en caso de detectarse estados anémicos.

Estimación del riesgo anestésico

Esta estimación debe de tener en cuenta todos los aspectos del caso, incluyendo el estado físico del paciente en el preoperatorio, los medios disponibles para tratar los problemas que puedan surgir, las exigencias de la cirugía programada, el grado de entrenamiento del anestesista y del cirujano, las posibilidades de monitorización y de aplicar cuidados intensivos posoperatorios. Por lo tanto cualquier clasificación es esencialmente una gradación subjetiva basada en la situación y experiencia personal. Es importante que los animales de experimentación sean clasificados dentro de los grupos ASA I y ASA II.

Tabla 22: Riesgo anestésico

RIESGO ANESTÉSICO	DESCRIPCIÓN
ASA I	Paciente normal, que se presenta para realizar un procedimiento de rutina. Puede presentar alguna anormalidad localizada sin afectación sistémica
ASA II	Un paciente sano con una enfermedad que le causa un trastorno sistémico moderado o con una condición normal que puede alterar la respuesta a las drogas anestésicas (obesidad, gestación, edad avanzada) o un procedimiento quirúrgico o anestésico con el que no estemos familiarizados
ASA III	Paciente con una afectación sistémica severa o que va a ser sometido a un procedimiento difícil o no familiar
ASA IV	Paciente con un proceso sistémico severo que limita su vida o un procedimiento quirúrgico que es extremadamente difícil
ASA V	Paciente con una enfermedad muy severa que no se espera que sobreviva más de 48 horas con o sin cirugía

Una vez que las anormalidades existentes han sido caracterizadas y corregidas en lo posible, y se haya adecuado el protocolo de anestesia a cada paciente, ante su afectación durante el procedimiento anestésico y quirúrgico, se actuará dando prioridad, de forma general, al sistema cardiovascular. El orden de prelación continuará con el sistema respiratorio y SNC.

Es muy importante, con vistas a reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con el procedimiento anestésico, la anticipación y la disponibilidad de los medios oportunos y el entrenamiento adecuado para intervenir en caso de necesidad.

Como hemos dicho, además de los factores de riesgo dependientes del animal, es imprescindible, a la hora de elaborar el plan anestésico, tener en cuenta el procedimiento quirúrgico que se va a llevar a cabo. Y así no debe sorprendernos que una intervención quirúrgica intratorácica o intraabdominal presente más riesgos que

una castración de un macho. En aquel caso, el riesgo de presentación de arritmias, hipotensión, hemorragia, hipoxemia e hipoventilación es mucho mayor. Para minimizar las consecuencias para el animal, deberemos estar preparados para su diagnóstico y su tratamiento. Por lo tanto, si se prevé la pérdida de sangre, es aconsejable haber tipificado antes la sangre del paciente, y disponer de los productos sanguíneos adecuados, así como fluidos, coloides sintéticos e inótropos capaces de contrarrestar la hipotensión.

El riesgo anestésico, relacionado con la muerte, en la práctica quirúrgica del perro, se ha estimado aproximadamente en un 0,1% de los pacientes. Es una cifra mucho mayor que en la especie humana, en donde se sitúa en torno al 0,02%-0,05%. Por lo tanto la identificación y el manejo adecuado de los mismos en veterinaria, cobra cada vez mayor importancia, con vistas a la reducción de la morbi-mortalidad anestésica.

ANESTESIA PARENTERAL

El objetivo de la anestesia parenteral o inyectable es el de proporcionar una inducción anestésica o un mantenimiento de la anestesia mediante la administración de fármacos, normalmente por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM). La inducción consiste en el paso de un estado de consciencia a uno de anestesia mediante la acción de fármacos administrados vía enteral, parenteral o inhalatoria. En esta técnica de anestesia se administran los anestésicos generales por vías diferentes a la respiratoria. Es importante conocer la farmacocinética, forma de absorción, metabolización y las propiedades anestésicas de los agentes inyectables para poder hacer un uso seguro y adecuado de los mismos. En la dosificación debemos tener muy en cuenta la medicación empleada en la preanestesia, el estado físico del paciente, y el tipo y duración de la cirugía o procedimiento experimental a realizar.La vía intravenosa de administración de los agentes inyectables es la que se prefiere en la actualidad. Por esta vía se consigue una aparición más rápida de los efectos deseados y la recuperación también es más corta y predecible. En roedores se utiliza para la inducción la vía intraperitoneal o la inhalatoria. Durante el mantenimiento de la anestesia se emplean: ventilación mecánica mediante intubación endotraqueal, vías endovenosas para infusión de fármacos y líquidos, e inyecciones secuenciales de fármacos vía intraperitoneal o intramuscular en roedores.

Existen tres técnicas básicas de administración de anestésicos inyectables:

Dosis única de anestésico*:* se emplea en la inducción de la anestesia y en procedimientos de corta duración.

Bolos adicionales*:* para redosificación del anestésico, administrados a dosis-efecto, del 25 al 50% de la dosis inicial. Se emplea en mantenimientos anestésicos prolongados.

Infusión contínua*:* ajustando la dosis de mantenimiento en mg/kg/min. Se emplea en mantenimientos anestésicos cuando se dispone de bomba de infusión.

INDICACIONES, VENTAJAS E INCONVENIENTES

Las técnicas de anestesia parenteral se emplean frecuentemente en inducción previa a un posterior mantenimiento anestésico. También se pueden emplear en la anestesia totalmente endovenosa (TIVA), administrando dosis repetidas de agente anestésico inyectable cuando sea necesario, o mediante su infusión continua. En determinados casos se puede emplear para profundizar rápidamente el plano anestésico durante una anestesia inhalatoria. Finalmente están indicadas en el mantenimiento prolongado de estados de anestesia superficial en pacientes hospitalizados que lo requieran.

Entre las ventajas de la anestesia intravenosa destacan:

- La inducción rápida y suave de la anestesia.
- La facilidad de administración.
- La necesidad de equipos pequeños (jeringas, agujas, catéteres).
- La posibilidad de emplear pequeños equipos de infusión que mejoran la técnica.
- La ausencia de irritación de las vías superiores.
- La ausencia de riesgo de explosión de gases medicinales, que al no emplearse no polucionan el ambiente de quirófano y salas anexas.

Entre las desventajas se incluyen:

- La dificultad de la reversión del fármaco una vez administrado. Suelen ser irreversibles aunque existen antagonistas para algunos fármacos.
- Menor control de la dosis, potencia del efecto, profundidad del plano, y duración de la anestesia, debido a las características de los fármacos empleados.
- Falta de soporte ventilatorio.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Las características ideales del anestésico intravenoso son:

- Alto índice terapéutico.
- Que no originen metabolitos tóxicos.
- Que no tengan efectos acumulativos.
- Que sean potentes, así se necesitarán pequeños volúmenes para la inducción o mantenimiento.
- Resistentes a la contaminación microbiana.
- Compatibles con otros fármacos.
- Que produzcan una inducción y recuperación rápidas y suaves.
- Reversibles con antagonistas específicos.
- No alergénicos.
- Que no produzcan depresión cardiopulmonar.
- Que no afecten a hígado ni riñón en su metabolismo y excreción.
- Que no tengan efectos sobre la irrigación cerebral.
- Que no produzcan dolor en la inyección.
- Que no tengan efectos endocrinológicos.
- Que sean baratos.
- Que no tenga efectos endocrinológicos.

La respuesta del organismo a la administración intravenosa de los agentes anestésicos de inducción depende de la dosis, concentración y velocidad de administración. Además influyen de manera importante su conjugación con proteínas plasmáticas, su ionización, redistribución en tejidos, su metabolismo y su excreción y el de sus metabolitos. Los mecanismos de acción de los anestésicos intravenosos barbitúricos y no barbitúricos se basan, según se desprende de las últimas investigaciones, en la depresión del sistema nervioso central producida por la modulación de los sistemas de neurotransmisión mediados por el ácido gamma amino butírico (GABA). Este activa receptores postsinápticos específicos que a su vez activan los canales de cloro, dando lugar a hiperpolarización e inhibición neuronal.

Barbitúricos:

Los barbitúricos se clasifican de acuerdo a la duración de la acción:

- De acción prolongada: fenobarbital.
- De acción corta: pentobarbital.
- De acción ultracorta: tiopental, tiamilal, metohexital.

Sus propiedades clínicas más importantes incluyen buena hipnosis, mala o moderada analgesia y depresión respiratoria y cardiovascular, dependientes de las dosis. En anestesias poco profundas, la depresión cardiovascular es mínima, a menos que el paciente esté hipovolémico. Pueden dar lugar a excitación en el momento de la recuperación anestésica, que es reducida o evitada mediante la premedicación. Los barbitúricos atraviesan la placenta y afectan al feto. Los rumiantes adultos metabolizan los barbitúricos más rápido que los perros y gatos, por lo que en aquellos son de acción más corta y menos acumulativos. Los recién nacidos no tienen las enzimas necesarias, y pueden aparecer efectos prolongados. El tratamiento de la sobredosis de barbitúricos comprende respiración asistida (IPPV) para eliminar la depresión respiratoria, y fluidoterapia para aumentar la excreción renal.

En pequeños animales, la anestesia general se induce mediante la administración de fracciones de la dosis calculada, hasta que aparezca la profundidad de anestesia deseada, por lo general la suficiente para realizar la intubación endotraqueal.

De acción corta:

Pentobarbital (Sagital®, Nembutal®): la concentración de anestésico es de 60 mg/mL. Ya no se utiliza habitualmente para la inducción de anestesia debido a su recuperación prolongada. Se usa principalmente para controlar las convulsiones en el animal. La dosis intravenosa para perros sanos no premedicados y gatos es de 20-30 mg/kg, a dosis-efecto. Tiene un comienzo de acción más lento que el tiopental (minutos). Es metabolizado por el hígado. Se administra por vía intravenosa muy lentamente, o intraperitonealmente en roedores. Su respuesta es lenta. En los animales monogástricos, la dosis anestésica completa produce alrededor de una hora de anestesia quirúrgica, pero la recuperación puede tardar hasta 24 horas. La recuperación también es violenta (aullido en los perros y pataleo) a menos que se utilice premedicación. Los animales pequeños se vuelven muy hipotérmicos. Los rumiantes, sin embargo, se recuperan más rápido y tranquilamente.

Está contraindicado en neonatos y en animales con insuficiencia hepática, enfermedades respiratorias, porfiria, cesárea, hipovolemia y emaciación.

De acción ultracorta:

A menudo se utilizan en la clínica para inducir la anestesia general en animales pequeños y grandes. Entre las ventajas de

los barbitúricos de acción ultracorta, para la inducción de la anestesia, destacan:

- Su menor precio frente a otros anestésicos inyectables.
- El hecho de que no necesitan ningún equipo especializado para la administración (en comparación con los anestésicos por inhalación).
- Su rápido inicio de acción, dando una respuesta predecible y una rápida recuperación después de la administración de una dosis única.

La inducción con tiobarbitúricos está indicada en pacientes con elevada presión intracraneal, al disminuir la misma; pacientes con historia de convulsiones, al controlarlas; pacientes con laceraciones de córnea o glaucoma, al disminuir la presión intraocular; pacientes para el examen de la función laríngea, al no deprimir los reflejos laríngeos a dosis bajas; pacientes con hipertiroidismo, por su efecto antitiroideo. En los grandes animales se utilizan en combinación con glicerol guayacol éter (guaifenesín). La dosis total de barbitúricos ultra-cortos se reduce cuando se administra con guaifenesín. Esto se traduce en una menor depresión cardiovascular, e inducción y recuperación más suaves de la anestesia.

Precauciones en el uso de barbitúricos de acción ultra-corta, para la inducción de la anestesia:

- El medicamento debe ser administrado por vía intravenosa debido a su pH muy alcalino, la inyección perivascular causará necrosis tisular. No debe ser utilizado cuando el acceso venoso no es posible o seguro.
- Pequeño margen de seguridad entre la dosis efectiva y una dosis letal, sobre todo en pacientes debilitados.
- Apnea y depresión respiratoria profunda después de la inyección en bolo IV.
- Aparición de arritmias cardiacas, bigeminismo ventricular y otras arritmias ventriculares.
- Los tiobarbitúricos no se deben utilizar en lebreles, la recuperación es de 2 a 4 veces mayor que en otros perros y puede ser muy difícil.
- Metohexital se puede administrar en lebreles, pues el tiempo de recuperación no se prolonga.
- Los tiobarbitúricos inducen congestión esplénica, lo que hace que la manipulación quirúrgica y la extirpación del bazo sea más difícil. Otros agentes de inducción se debe utilizar en pacientes que requieren una esplenectomía.

Tiopental (Pentotal ®): es el barbitúrico más utilizado. Se presenta en forma de polvo y debe ser disuelto en agua a la concentración requerida. Su vida útil se ve limitada a la de la solución. Solo para uso intravenoso pues es muy ácida, y causa necrosis severa en la administración extravascular accidental. Por tanto se debe inyectar a través de catéteres para evitar esto. Se emplea a la concentración más baja posible (1,25% gatos; perros 2,5%; hasta un 10% para grandes animales). Las concentraciones altas causan tromboflebitis. El tratamiento de la inyección extravascular accidental se realiza mediante la inyección de solución salina estéril, ya sea con enzima hialuronidasa o un anestésico local sin epinefrina.

En la mayoría de los animales no premedicados, las dosis de 10 mg/kg de tiopental causarán un rápido comienzo y una corta duración (5 minutos). Sin embargo, el efecto depende de la concentración y la velocidad de la inyección.

La recuperación depende la redistribución. Dosis adicionales son acumulativas; cada dosis retrasa la recuperación, hasta una dosis acumulativa máxima permitida (30 mg/kg). Algunos anestesistas consideran que un total acumulado de 30 mg/kg es una sobredosis importante, y que no se debe superar la dosis total de 15 mg/kg.

La recuperación es idéntica a la observada con pentobarbital.

La depresión respiratoria es marcada, por lo que, menos en las dosis más bajas, se necesita suplemento de oxígeno. A dosis de 10 mg/kg, en la mayoría de los animales sanos, hay poca depresión cardiovascular. La premedicación reduce la dosis (4-8 mg/kg IV en gatos y perros), y aumenta la duración del efecto. La acepromacina, opiáceos, benzodiacepinas o los agonistas alfa 2 disminuyen la dosis de tiopental de una manera dosis-dependiente. La premedicación usualmente resulta en una recuperación más suave.

El tiopental se une altamente a proteínas, por lo que los animales con hipoproteinemia y anemia son muy sensibles a sus efectos (mantener las dosis muy bajas). Del mismo modo la hipovolemia aumenta esa sensibilidad. Está contraindicado en neonatos y en animales con insuficiencia hepática, porfiria y emaciación.

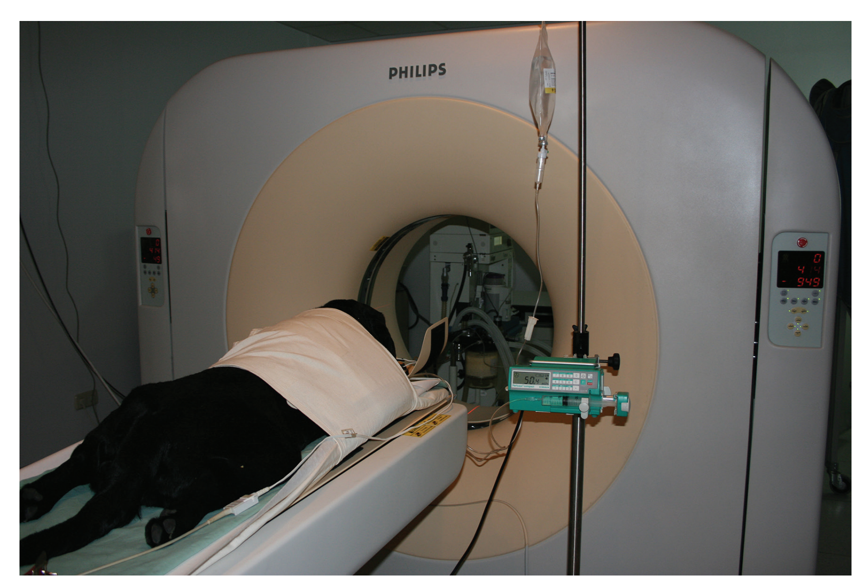
Metohexital (Brietal®): se presenta en polvo y se disuelve para uso IV. Es rápidamente metabolizado en el hígado por lo que es menos acumulativo que el tiopental. También es menos irritante (presumiblemente debido a las concentraciones más bajas). La premedicación es esencial para evitar una recuperación violenta.

Después de la premedicación con acepromacina, la dosis de inducción de metohexital en la mayoría de los animales sanos es alrededor o por debajo de 5 mg/kg. La calidad de la anestesia es pobre, con espasmos y convulsiones, a menos que se combine con una premedicación profunda. Los gatos presentan tendencia a espasmo de laringe. La principal ventaja es la no acumulación y recuperación rápida. El uso de los barbitúricos está siendo desplazado por el propofol, excepto en los grandes animales.

Derivados fenólicos:

Propofol (Rapinovet ®; Diprivan ®): el propofol (2, 6 diisopropilfenol) es un compuesto fenólico ampliamente utilizado como anestésico intravenoso de acción ultracorta en perros y gatos. No es soluble en agua, y se presenta como una emulsión de color blanco lechoso que contiene 10 mg de propofol, 100 mg de aceite de soja, 12 mg de lecitina de huevo, y 22,5 mg de glicerol, por mL. El propofol no contiene conservantes y la emulsión favorece el crecimiento bacteriano y la producción de endotoxinas. Una vez expuesto al aire, el contenido del vial debe ser utilizado dentro de las 8 horas siguientes o desechado. Actualmente existen nuevas formulaciones de propofol resistentes a la contaminación microbiana.

El propofol se emplea solo para uso intravenoso y es un potente depresor respiratorio, más que el tiopental. Produce una rápida inducción, sus efectos máximos se obtienen a los dos o tres minutos, y la depresión respiratoria puede dar lugar a episodios de apnea de cuatro a siete minutos. Los efectos circulatorios en dosis equipotentes son similares a los del tiopental, disminución de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca. La calidad de la anestesia es generalmente buena y la recuperación es generalmente excelente y completa. A veces aparecen espasmos, convulsivos o rigidez muscular, después de la inducción, pero generalmente se resuelven espontáneamente. El propofol se metaboliza rápidamente por vías metabólicas hepáticas y extra-hepáticas. La recuperación depende de esto más que de la redistribución fuera de los tejidos altamente perfundidos (por ejemplo, el cerebro). El propofol no es acumulativo, por lo tanto, puede ser utilizado para la anestesia prolongada por inyección intermitente o en infusión continua. Debe ser administrado a «dosis efecto» para la intubación endotraqueal. La técnica más utilizada consiste en dividir la dosis calculada en cuatro, e ir inyectando un cuarto de la dosis a intervalos de 60 segundos hasta conseguir la intubación del paciente. Con esta técnica también se evitan las apneas postinducción, más frecuentes con el propofol que con el tiopental.



Infusión contínua de propofol

Dado que el propofol no proporciona analgesia, se requieren dosis altas (para mantener la pérdida de consciencia) cuando se realizan procedimientos dolorosos. Estas altas dosis producen apnea y se requiere la intubación con ventilación asistida. Se recomienda combinar el propofol con un analgésico (opioides o agonistas alfa 2) en procedimientos dolorosos.El propofol se ha vuelto muy popular, en particular después de la caída del precio tras la expiración de la patente, para su uso en perros y gatos, tanto para la inducción de la anestesia como para procedimientos más prolongados, manteniendo la anestesia mediante inyecciones intermitentes o infusión continua. El propofol se utiliza a menudo para mantener la anestesia durante los procedimientos en los que la anestesia gaseosa no es posible o se hace dificultosa, por ejemplo, la broncoscopia o la aspiración transtraqueal.

La dosis depende de la premedicación. En los perros, la dosis de inducción IV sin premedicación es 6-8 mg/kg, después de acepromacina es 2-4 mg/kg, después de medetomidina se debe realizar una reducción dosis dependiente, por lo que después de 40 mcg/kg de medetomidina, la dosis IV adecuada de propofol sería de 1-2 mg/kg. En perros, una dosis única suficiente para realizar la intubación, da alrededor de 10-20 minutos de permanencia en decúbito del animal.

Derivados imidazólicos:

Etomidato (Amidate ®; Hypnomidate ®): el etomidato es un carboxilado imidazólico. Es un anestésico intravenoso de acción ultra-corta, hipnótico, no barbitúrico. Se emplea como agente de inducción y por infusión continua. En perros y gatos la dosis es de 2-4 mg/kg. La infusión prolongada suprime la función adrenocortical. Una sola dosis intravenosa también suprime la esteroidogénesis adrenal en perros y gatos durante varias horas. La recuperación inicial es debida a la redistribución, y la vida media es moderada (alrededor de 1 hora en el hombre), así que existe un efecto acumulativo. Experimenta un metabolismo hepático rápido que resulta en una rápida recuperación.

Las ventajas principales son la depresión cardiopulmonar mínima. Se produce un cambio mínimo de la frecuencia cardiaca, presión arterial media, o de la función miocárdica. Los efectos respiratorios del etomidato son similares a los del tiopental o propofol, induce depresión respiratoria y apnea en los animales.

El etomidato no ha ganado popularidad como un agente de inducción anestésica habitual en la medicina veterinaria debido a que:

- Es el más caro (en comparación con el propofol y el tiopental).
- Produce estornudos, náuseas, y espasmos mioclónicos a menudo en la inducción (estos efectos secundarios pueden ser minimizados con una premedicación).
- Inhibe la función adrenocortical.
- Hemólisis o hematuria en perros y gatos ya sea después de la inducción o de la infusión de etomidato.
- Su inyección es dolorosa debido al propilenglicol que contiene la formulación comercial.

La inyección perivascular de etomidato no causa irritación de los tejidos.

Metomidato (Hypnodil ®): el metomidato se ha utilizado durante más de dos décadas como agente hipnótico en el cerdo. Administrado por vía intravenosa, sus ventajas son depresión respiratoria y cardiovascular mínima, junto a hipnosis de buena calidad. La analgesia que produce es muy pobre. El tiempo de recuperación es de largo a moderado (aproximadamente 1 hora). Se ha retirado y actualmente no está disponible.

Agentes esteroides:

Históricamente se han empleado la hidroxidiona y minaxolona. Actualmente uno de los anestésicos esteroides veterinarios más utilizados es la alfaxalona. Se comenzó a emplear en los años 70 en combinación con alfadolona (Saffan®). Se retiró del mercado por la aparición de efectos adversos, como liberación de histamina y reacciones anafilácticas, muy probablemente debidas al agente en que se disolvía, Cremophor EL®. Recientemente, se ha producido un renovado interés en el uso de esteroides anestésicos con distintas formulaciones, como la alfaxalona solubilizada por ciclodextrinas.

Alfaxalona (Alfaxan®): es un neuroanestésico soluble en agua gracias a su unión a una molécula de ciclodextrina. Su concentración es de 10 mg/mL. Se metaboliza rápidamente por el hígado y no produce liberación de histamina como lo hacía el anterior. No es acumulativo y su efecto se debe a su unión con los receptores GABA. Tiene una corta duración y una rápida aparición de sus efectos, con mínimos efectos adversos. No es irritante, por lo que se puede dar IM (volumen limitado) o IV. En general su uso clínico y propiedades pueden compararse con el propofol. A diferencia de este, la alfaxalona no tiene efectos cardiovasculares, o son muy débiles, cuando se emplea a dosis clínicas. A dosis de 20 mg/kg o mayores, se disminuye el gasto cardiaco, pero esto solo ocurre a dosis muy superiores a la habitual. Al igual que el propofol, la alfaxalona es un agente de inducción, que debido a su corta vida media es muy recomendable para ser empleado en inyecciones repetidas de bolos o en infusión continua. Existe controversia en cuanto a sus propiedades analgésicas, si las tiene son de escasa potencia, por lo que no debe considerarse como un analgésico significativo. Puede combinarse con seguridad con preanestésicos como xilacina, medetomidina, dexmedetomidina, acepromacina, midazolam, opioides y AINE.

La inducción intravenosa debe realizarse muy lentamente pues suele aparecer un periodo de apnea, esta propensión es menor que la que ocurre con el propofol. La recuperación puede ser agitada, sobre todo si no ha habido una premedicación. El gato se hipersensibiliza a los estímulos externos por lo que debe recuperarse en una habitación tranquila a oscuras. Normalmente se administra intravenosamente a dosis efecto hasta conseguir la intubación endotraqueal. La dosis varía de 1 a 5 mg/kg en función de la especie y de la premedicación empleada y grado de sedación en el momento de la inducción. Cuando se emplea medetomidina o dexmedetomidina en

la premedicación, la dosis elegida debe ser la inferior del rango, y si además se emplea un opioide, más baja todavía. Gracias a su mínima incidencia sobre el gasto cardiaco, la alfaxalona puede emplearse en animales debilitados o enfermos. La ruta intramuscular puede ser una manera muy efectiva de sedar pacientes de alto riesgo, cuya sujeción física para la colocación de un catéter endovenoso puede resultar excesivamente estresante. En estos casos debe emplearse combinada con midazolam, y su empleo es más como tranquilizante que como inductor. Su efecto máximo aparece en 5 minutos tras la inyección intramuscular.

Como en la inducción, el mantenimiento anestésico también se realiza a dosis-efecto, según las necesidades del paciente y la premedicación empleada. Suele emplearse para este propósito a 4-8 mg/kg/h. La alfaxalona tiene escasos o nulos efectos sobre los neonatos cuando se emplea como agente de inducción en cesáreas. Puede remplazar al etomidato como agente de inducción en pacientes de riesgo. Es muy recomendable para la anestesia de lebreles. En los animales más pequeños conviene diluir hasta 5 mg/mL con igual volumen de solución de Ringer o suero fisiológico, así la dosificación y administración pueden ser más exactas. El alfaxan no tiene conservantes por lo que sus botes deben ser manejados con cuidado.

ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS

Son compuestos derivados de la fenciclina, siendo los más empleados la ketamina y la tiletamina. Actúan deprimiendo la corteza cerebral (sistema talamocortical) y estimulando los sistemas límbico y reticular antes de causar depresión medular. Potencian los sistemas dependientes del GABA e interfieren en el transporte neuronal de serotonina, dopamina y noradrenalina. Producen una anestesia disociativa que implica la disociación del entorno, produciendo un estado de catalepsia en lugar de hipnosis, junto a profunda analgesia somática, que no visceral, y amnesia. Durante la anestesia disociativa, el animal mantiene su reflejo faríngeo, laríngeo, corneal, palpebral y de deglución. Los ojos también permanecerán abiertos. Los agentes anestésicos disociativos aumentan el tono muscular y los movimientos involuntarios de los músculos, apareciendo, a veces, convulsiones en algunas especies como el perro. También aumentan la salivación y el lagrimeo.

La ketamina y tiletamina (combinado con zolacepam en Zoletil®) son los dos anestésicos disociativos disponibles en la actualidad en la práctica veterinaria. Los efectos cardiovasculares de los disociativos

son dosis-dependientes. A dosis clínicas, la ketamina y la tiletamina estimulan el sistema simpático dando lugar a taquicardia, aumento de la presión arterial y aumento del gasto cardiaco. Grandes dosis de ketamina deprimen directamente el miocardio y pueden producir hipotensión. La ketamina y el Zoletil® producen menos depresión respiratoria que otros agentes anestésicos intravenosos (propofol, etomidato, o barbitúricos); sin embargo, dosis clínicas habituales de ketamina o Zoletil® pueden inducir apnea en algunos animales susceptibles. En la mayoría de las especies, la ketamina y el Zoletil® son metabolizados por el hígado. En los gatos, una cantidad significativa (50%) de la ketamina se excreta sin cambios por el riñón. Esta circunstancia puede explicar la diferencia en las respuestas entre los perros y gatos que reciben anestésicos disociativos. Los perros tienden a presentar una recuperación lenta y tormentosa (sacudida de cabeza, salivación, rigidez muscular, vocalización, defecación) de la ketamina y el Zoletil®, mientras que los gatos tienden a tener una recuperación más rápida y fluida. La ketamina y el Zoletil® producen una anestesia fiable después de su administración tanto intravenosa como intramuscular. La eficacia de estos medicamentos después de la administración IM es una importante razón que justifica el amplio empleo de estos agentes en gatos, muchas especies exóticas, y animales intratables.

Ketamina (Imalgene®, Ketolar®): fue empleada por primera vez en anestesia humana en 1965 y en anestesia veterinaria en 1970. Se comercializa a dos concentraciones, 50 y 100 mg/mL. Se puede administrar por todas las vías posibles, incluso oral. Su administración intramuscular es dolorosa, tras la intravenosa se alcanza la anestesia en 1-2 minutos, prolongándose esta de 10 a 20 minutos, ya que se redistribuye de forma rápida a tejidos no nerviosos. Su combinación con sedantes o tranquilizantes prolonga el tiempo anestésico. La molécula de ketamina presenta dos isómeros ópticos, el isómero positivo produce más hipnosis y es dos veces más duradero que el isómero negativo, también produce más analgesia y menos alucinaciones. Aunque se dispone de la preparación de isómero puro, es la mezcla racémica la que se suele utilizar para el propósito clínico de rutina. La ketamina parece deprimir selectivamente el sistema tálamo-cortical, una región de asociación en la corteza cerebral, mientras que estimula el sistema activador reticular y el límbico. Debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de convulsiones. Posee una mejor analgesia somática que visceral. Su efecto analgésico es en parte mediado por su actividad antagonista del N-metil-D-aspartato (NMDA, un neurotransmisor excitatorio). Se debe utilizar en combinación, o después de la premedicación, con un sedante o un tranquili-

zante (xilazina, detomidina, medetomidina, diacepam, midazolam, o acepromacina). Puede producir violentos movimientos involuntarios (rigidez muscular y/o convulsiones) si la ketamina se administra sola. En pequeños animales, la ketamina se combina a menudo con el diacepam, midazolam o medetomidina, y en los suidos con diacepam o midazolam. Se ha utilizado en combinación con guaifenesín como agente de inducción en grandes animales.

La dosis de ketamina varía con la dosis de sedante o tranquilizante administrada previamente, con la especie y con la vía de administración. En general oscila entre 10 y 20 mg/kg en perro y gato para administración intramuscular, y entre 3 y 8 mg/kg para administración intravenosa. En animales con inestabilidad cardiovascular, la inducción y el mantenimiento anestésico con ketamina es una alternativa más segura que el tiopental o el propofol. En este caso se administra a dosis de 1-5 mg/kg, acompañada de diacepam o midazolam (0,2 mg/kg) y fentanilo (5 μg/kg), para favorecer el grado de relajación muscular y analgesia. Los ojos permanecen abiertos, con nistagmus a veces, y, por tanto, la lubricación protectora del ojo está indicada para evitar el daño durante la anestesia.



Protección de los ojos en una anestesia disociativa

La aparición de la alucinación y el delirio se puede prevenir con el uso concomitante de sedantes o tranquilizantes. El aumento de la rigidez muscular se ve contrarrestada por el uso de sedantes que posean un buen efecto miorrelajante (por ejemplo, benzodia-

zepinas). Pueden aparecer tanto hipotermia como hipertermia. La hipotermia se debe a su efecto sobre los centros termorreguladores, y la hipertermia, a la actividad muscular o cambios en el comportamiento hiperactivo.

Tiletamina (en Zoletil ®): el Zoletil® se compone a partes iguales, proporción 1:1, de tiletamina, un anestésico disociativo y zolacepam, un derivado de las benzodiacepinas. Las acciones farmacológicas de estas dos sustancias son complementarias, la tiletamina proporciona analgesia e inmovilización y el zolacepam relajación muscular y tranquilización. El Zoletil® se presenta en forma de polvo que debe ser reconstituido con solución de agua estéril o solución de otros líquidos de elección. Es un producto similar a la asociación de ketamina y diacepam. En el perro, la vida media plasmática de zolacepam es de 1 hora y la de tiletamina es de 1,2 horas. Por lo tanto, el efecto de tiletamina dura más que el de zolacepam, y puede resultar en delirio durante la recuperación de la anestesia disociativa. Por otro lado, en el gato, la vida media plasmática de zolazepam es de 4,5 horas y la de tiletamina es de 2,5 horas. Este efecto de mayor duración del zolazepam puede explicar en parte las características de recuperación más suave en esta especie, en comparación con el perro. Se ha utilizado ampliamente en animales exóticos y de gran tamaño, como agente anestésico en dardos para inmovilización.

ANESTESIA TOTALMENTE INTRAVENOSA (TIVA)

Los acontecimientos recientes en anestesia humana se han concentrado en los intentos de mantener una anestesia total intravenosa, para evitar los inconvenientes de los anestésicos volátiles. Propofol, midazolam y opioides son los fármacos de primera línea utilizados para este tipo de anestesia en el hombre. Todos estos pueden ser utilizados en animales de experimentación. En grandes animales se emplean ketamina, guaifenesina, agonistas alfa-2, barbitúricos e hidrato de cloral.

Todas las técnicas de anestesia intravenosa pretenden provocar un plano anestésico adecuado que depende de la concentración del fármaco elegido en sangre. Por tanto debemos conocer cuál es la dosis de ese fármaco elegido que produce el efecto deseado. El ritmo de infusión mínimo (RIM) para los anestésicos intravenosos es la cantidad mínima del mismo que previene el movimiento en respuesta a un estímulo quirúrgico. El RIM no es necesariamente igual a la concentración del anestésico en sangre y se determina cuando el plano anestésico es estable y se observa la presencia o ausencia

de respuesta ante un estímulo doloroso severo. Los anestésicos intravenosos utilizados en perfusión continua deben presentar una corta duración de su efecto y no deben acumularse en el cuerpo.

Para conseguir una adecuada anestesia total intravenosa se suele combinar, como mínimo, un hipnótico o anestésico, un analgésico que puede ser un opiáceo o un AINE o ambos, y un relajante muscular que puede ser un tranquilizante o un bloqueante neuromuscular. Tan solo se puede emplear en situaciones muy determinadas pues necesita del empleo de varias bombas de infusión para realizar una dosificación exacta de los agentes y de fármacos de elevado coste. En este tipo de anestesia, cuando se emplean bloqueantes neuromusculares, es imprescindible la ventilación asistida del paciente mediante un ventilador mecánico, lo que la encarece aún más.



Bomba de infusión contínua

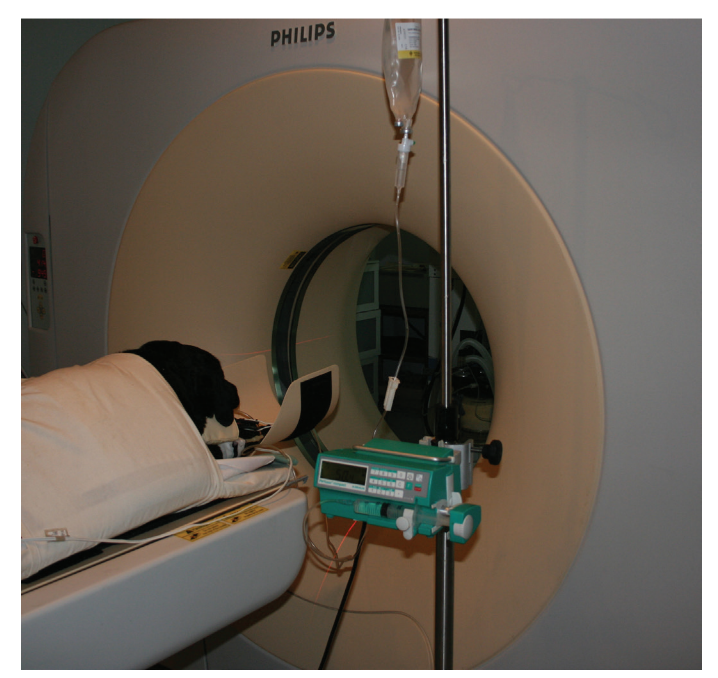
Tabla 23: Protocolos TIVA

Propofol: 0,2-0,4 mg/kg/min. Fentanilo: 0,3-1 µg/kg/min. Atracurio: 2-6 µg/kg/min.
Etomidato: 50-150 µg/kg/min. Fentanilo: 0,3-1 µg/kg/min. Atracurio: 2-6 µg/kg/min.
Ketamina: 0,05-0,09 mg/kg/min. Fentanilo: 0,3-1 µg/kg/min. Atracurio: 2-6 µg/kg/min.

Tabla 24: Protocolos TIVA: si no se dispone de bombas de infusión, se pueden administrar los fármacos en bolos, según la duración de su efecto:

Propofol	Etomidato	Ketamina	Fentanilo	Atracurio
0,5-2 mg/kg cada 3-5 min	0,5-1,5 mg/kg cada 10-20 min	1-3 mg/kg cada 10-25 min	2-5 Qg/kg cada 20-30 min	inicial 0,25-0,5 mg/kg 0,15-0,25 mg/kg cada 20-30 min

También se puede realizar una anestesia total intravenosa sin necesidad de utilizar bloqueantes neuromusculares, ventilación mecánica u opiáceos agonistas puros.



TIVA en tomografía computerizada

Para ello se administra la medicación preanestésica al paciente combinando un traquilizante (benzodiacepina, agonista α-adrenérgico o fenotiacina) y un analgésico (buprenorfina, butorfanol); posteriormente se induce con un agente hipnótico (propofol, etomidato o ketamina) y se mantiene la anestesia con el mismo agente administrado en perfusión continua (bomba de infusión o sistema de infusión con limitador de flujo) o mediante bolos.

GLICERIL GUAYACOL ÉTER (GUAIFENESÍN, MYOLAXÍN®)

El guaifenesín es un fármaco perteneciente al grupo del mianesín que afecta a circuitos neuronales multisinápticos de la médula espinal y del tronco del encéfalo. Los músculos más afectados son los tónicos (o sustentadores) mientras que los músculos de la respiración (incluyendo al diafragma) se ven mínimamente afectados. Debido a esto, el uso del guaifenesín es diferente al de otros agentes bloqueantes. Se utiliza más habitualmente durante la inducción de la anestesia, en una anestesia parenteral de corta duración o durante la anestesia inhalatoria de breve periodo cuando el agente inhalatorio se tiene que retirar (por ejemplo durante una extubación). No existe evidencia experimental de que el guafenesín proporcione analgesia quirúrgica o inconsciencia.

Dependiendo de las especies estudiadas y de la naturaleza del estímulo que se aplica, el guaifenesín se asocia con un incremento del ritmo cardiaco. La presión sanguínea puede aumentar o disminuir. No se observan «desviaciones patológicas» en el electrocardiograma ni en el ritmo cardiaco ni en el gasto cardiaco, pero la presión arterial media disminuye tras la administración de guaifenesín en los équidos. En cambio, los perros a los que se les administra sí muestran un aumento del ritmo cardiaco y de la presión arterial. La relajación laríngea y faríngea aumenta la resistencia de la vía respiratoria superior y facilita la intubación. En los conejos, 80 mg/kg no producen cambios en el volumen respiratorio, mientras que dosis de 150-200 mg/kg reducen el volumen respiratorio en un 30%. El guaifenesín es un expectorante-antitusivo que forma parte de los medicamentos para la tos. La motilidad intestinal no varía en los gatos a los que se les administra 10-20 mg/kg de guaifenesín. Sin embargo, dosis elevadas (casi letales) de guaifenesín han causado diarrea en cobayas. Se ha descrito parálisis ruminal y timpanismo en el ganado vacuno aunque no está claro cuánto contribuye el guaifenesín a este efecto. Las dosis elevadas de guaifenesín causan cristaluria en caballos y vacas. Los cristales son productos metabólicos del guaifenesín. Dosis elevadas o prolongadas conllevan a daño glomerular. Se ha observado hemoglobinuria en perros y vacas. Además, el guaifenesín es capaz de atravesar la barrera placentaria.

El guaifenesín se metaboliza en el hígado y se elimina por los riñones. Uno de sus metabolitos es el catecol que puede ser el responsable de la rigidez extensora, las convulsiones y el fallo cardiorrespiratorio como consecuencia de una sobredosis. A tres o cuatro veces la dosis terapéutica, las manifestaciones tóxicas descritas

incluyen un espasmo extensor similar al tétanos y un fallo cardiaco y respiratorio. La infusión continua de varias horas causa una alta mortalidad, lesiones glomerulares en el riñón y lesiones renales intersticiales de tipo inflamatorio. También ocurre cierto grado de hemólisis incluso a concentraciones menores del 5%. Otros efectos secundarios incluyen la tromboflebitis y la irritación tisular.

El guaifenesín se prepara en solución del 5 al 10% en agua o del 5% en dextrosa. Una solución al 10% en agua está más próxima a la osmolaridad plasmática. La solubilidad aumenta con el calentamiento de la solución. Una solución al 10% puede precipitar a temperatura ambiente. Esta solución es compatible si se mezcla con barbitúricos o ketamina. En pequeños rumiantes, la dosis terapéutica es aproximadamente de 100 mg/kg IV con una duración, desde que se produce la inyección hasta que el animal vuelve a estar de pie, de unos 20 minutos. La utilidad del guaifenesín se limita a équidos y rumiantes. Se ha descrito para pequeños animales pero los resultados han sido insatisfactorios. En perros, los volúmenes grandes dieron lugar a una relajación insatisfactoria de corta duración y a una recuperación agitada con ataxia prolongada. En gatos, 350 mg/kg dieron lugar a unos 60 minutos de relajación muscular con recuperación prolongada. Los gatos sufrieron salivación, emesis, depresión respiratoria y cianosis, hipotermia y arritmia cardiaca. Los conejos requirieren 350 mg/kg para 30 minutos de relajación y los pájaros han mostrado menos relajación que los mamíferos.

El guaifenesín se utiliza comúnmente en combinación con otros fármacos ya que modifica los efectos secundarios indeseables y reduce las dosis de otros fármacos anestésicos. Una variedad de medicamentos sedantes o tranquilizantes se pueden utilizar para calmar al animal antes de la inducción de la anestesia con guaifenesín y ketamina o con guaifenesín y un tiobarbitúrico. Estos pueden administrarse por separado. Por ejemplo, un poni puede sedarse con xilacina y unos 5-10 minutos más tarde administrarse el guaifenesín hasta que se balancee ligeramente por la relajación (25-50 mg/kg) y posteriormente administrar ketamina para conseguir la inconsciencia y seguir con la administración de otros 25-50 mg/kg de guaifenesín una vez que el poni está postrado. El guanifenesín puede combinarse con fármacos como la ketamina, el tiopental, el tiamilal, el pentobarbital y α_2-agonistas como la xilacina. Por ejemplo, una combinación conocida como «triple goteo» consiste en una solución al 5% de guaifenesín con 2 mg/mL de ketamina y xilacina (1 mg/mL para suidos, 0,25 mg/mL para équidos y 0,1 mg/mL para rumiantes). La anestesia puede inducirse con este «triple goteo» o,

si se desea, puede administrarse en bolo lento IV (2 mL/kg/h) para mantener una anestesia de 45 a 60 minutos de duración.

ANESTESIA INHALATORIA Y CIRCUITOS

Bases de la anestesia inhalatoria

Los anestésicos inhalatorios (AI) se administran y en gran parte se eliminan por vía pulmonar, lo que facilita que el control de la profundidad anestésica se pueda hacer de forma rápida y predecible. Además, como se deben suministrar junto con oxígeno (O_2) o bien gases ricos en el mismo, nos obliga a tener un control de la vía aérea, reduciéndose así los riesgos y la mortalidad asociada a una anestesia general.

Volumen corriente o tidal

El volumen corriente o tidal (VT) es la cantidad de aire que normalmente entra y sale de los pulmones en cada respiración. En un perro o gato despierto y en reposo, este se calcula multiplicando el peso en kilogramos por 10 (animal obeso) o por 15 (animal normal).

Por otro lado, el volumen respiratorio minuto (VRM) de un animal es su volumen tidal multiplicado por su frecuencia respiratoria: VRM = VT x frecuencia respiratoria. En perros y gatos el VRM se estima en 150-250 mL/kg.

En condiciones fisiológicas normales se produce una inspiración periódica profunda que tiene funciones de alcalinización sanguínea y de reexpansión de aquellos alveolos pulmonares parcialmente colapsados, retirando así el CO_2 atrapado en alveolos no funcionales. Es por ello por lo que se aconseja forzar una inspiración de 3-4 veces el volumen tidal cada 20 minutos, especialmente en anestesias prolongadas. Esta maniobra se denomina ventilación mandatoria intermitente (VMI).

Concentración alveolar mínima (CAM)

Mientras que los anestésicos inyectables se dosifican en mg/kg, los anestésicos inhalatorios se cuantifican o dosifican en términos de concentración (expresada como %) a la que se incorporan dentro de un «gas portador» (normalmente O_2 o bien O_2 + óxido nitroso [N_2O]) que actúa como vehículo del anestésico y soporte respiratorio del paciente.

Aunque en la práctica se dosifican los AI en términos de concentración (Canest), físicamente sería más correcto utilizar la presión parcial del anestésico (Panest). Esta es igual a la Canest dividida entre 100 y multiplicada por la presión atmosférica (Patm). Esto es así porque en el equilibrio, la Panest se iguala entre los diferentes compartimentos orgánicos (alvéolo, sangre, cerebro), de manera que trabajamos con un valor absoluto; sin embargo, la Canest no es más que un valor relativo entre compartimentos al estar influida por la solubilidad (S) del anestésico.

En la práctica clínica la CAM (MAC en sus siglas en inglés) es la unidad de dosificación y se define como la concentración alveolar mínima de un AI capaz de producir inmovilidad en el 50% de individuos sometidos a un estímulo doloroso supramaximal bajo condiciones normales de presión atmosférica. Es decir, la CAM es la dosis eficaz 50 (DE50) de un AI determinado y es un valor que se calcula en animales sanos sin el concurso de otras drogas anestésicas. El uso de fármacos y anestésicos para la preanestesia e inducción anestésica reduce la Canest requerida para el mantenimiento anestésico.

Farmacocinética de los agentes inhalatorios

Propiedades físicas de los agentes inhalatorios

Los gases anestésicos son solubles en líquidos y sólidos por lo que se difunden en la sangre y en otros compartimentos orgánicos hasta alcanzar el equilibrio en función de su solubilidad (S), la Panest o Canest a la que se administran y la temperatura (T.ª). En anestesiología, la S se expresa como coeficiente de partición (CP). Los CP que más influencian la farmacocinética de los anestésicos inhalatorios son el CP sangre/gas y el CP aceite/gas.

Captación alveolar

Cuando administramos un AI se pretende conseguir alcanzar en cerebro una Panest o Canest adecuada para lograr la anestesia general. Esta depende de la Panest arterial que a su vez se ve directamente influida por la Panest alveolar. Resulta obvio que aumentos de la Canest alveolar (Fa) conllevan incrementos sucesivos a nivel sanguíneo y cerebral y viceversa.

En la clínica, cuando tengamos un sistema de monitorización adecuado para ello, resulta muy útil utilizar la Canest espirada por el paciente como control de la profundidad anestésica. Sin embar-

go, se suele usar la Canest inspirada, cuyo valor estará próximo a la Canest seleccionada en el vaporizador.

La Fa, a su vez, va a depender de la concentración de AI inspirada (Fi) y de la ventilación alveolar.

Concentración inspirada (Fi)

Con el uso de vaporizadores de precisión, específicos y termocompensados, la Fi es ajena a las condiciones ambientales y depende, casi en su totalidad, del % ajustado en el botón de control del vaporizador.

Ventilación alveolar

La ventilación alveolar afecta de forma directa la captación pulmonar de AI. Las situaciones de hiperventilación aumentan la Fa lo que acelera la inducción anestésica. Así mismo, el uso de AI muy poco solubles en sangre como es el N_2O, gracias al denominado «efecto segundo gas» facilita la captación alveolar de un segundo AI como pueda ser el halotano.

Captación sanguínea de los AI

La absorción sanguínea de un AI depende de la solubilidad, el gasto cardiaco (GC), la presión arterial (Part), la presión venosa (Pven) y la presión atmosférica (Patm) y se puede expresar mediante la siguiente fórmula:

Absorción = S x GC x (Part – Pven) / Patm.

Aumentos del GC, por tanto, aumentan la absorción del AI por lo que reducen la Fa. Es por ello por lo que los pacientes excitados sufren un retraso en la inducción anestésica, ya que la Panest alveolar se ve reducida.

Por lo expuesto anteriormente, es muy importante preanestesiar adecuadamente a aquellos animales que vayan a ser inducidos directamente con anestésicos inhalatorios.

Gracias a la importancia del GC en la absorción del AI, los pacientes deshidratados o hipovolémicos se inducen de forma muy rápida aumentándose considerablemente el riesgo anestésico. El gradiente entre presión arterial y venosa (Part-Pven) es alto al iniciar la administración del AI, lo que implica una absorción anestésica rápida, pero se irá reduciendo hasta desaparecer cuando Part = Pven.

Los órganos más perfundidos (cerebro, corazón, sistema hepatoportal) reciben el 75% del GC y por ello son los que primero se saturan. A estos les siguen la piel y el músculo y, finalmente, la grasa.

Eliminación de los AI

La eliminación de los anestésicos inhalatorios del organismo es la base de la recuperación anestésica y se ve influenciada por los mismos factores que afectan a la absorción. La eliminación cerebral del anestésico inhalatorio comienza cuando se cierra el vaporizador, viéndose favorecida si se eleva el flujo de gas fresco que alimenta el circuito respiratorio, así como si aumentan la ventilación alveolar y el gasto cardiaco y si disminuye el coeficiente de partición (CP) sangre/gas del AI utilizado.

En caso de utilizar O_2 y N_2O como mezcla de gas portador hay que desconectar el N_2O y administrar O_2 solo durante unos 10 minutos para evitar que se pueda desarrollar una hipoxia por difusión masiva de N_2O desde la sangre hacia los alvéolos como consecuencia de la baja solubilidad en sangre de este gas.

La gran ventaja de los AI frente a los agentes inyectables radica en que su metabolismo apenas afecta su eliminación porque esta se produce casi totalmente vía pulmonar. No obstante, en anestesias muy largas puede influir en la recuperación del paciente, especialmente si se ha utilizado metoxifluorano ya que sufre degradación metabólica y presenta un CP sangre/gas muy elevado. La degradación metabólica del metoxifluorano, halotano y, en menor medida, del sevoflurano puede generar metabolitos nefro y hepatotóxicos. Por ello, entre otras cosas, es importante evitar durante la recuperación situaciones de hipotermia que aumenten el CP sangre/gas y, por tanto, retrasen la eliminación anestésica.

Manejo de la vía aérea

Vía aérea permeable

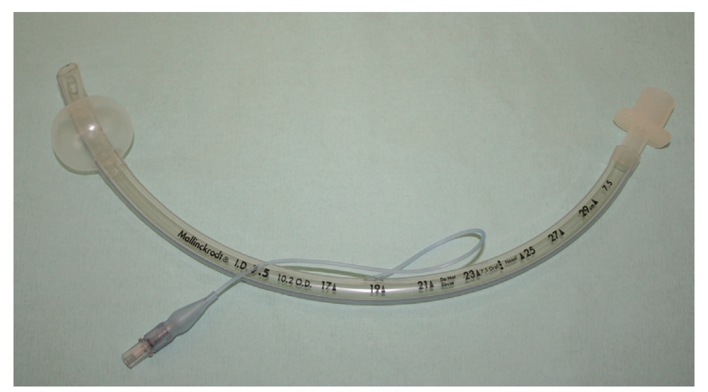
Para administrar anestesia inhalatoria debe utilizarse un gas portador, bien O_2 o bien aire y debe evacuarse el dióxido de carbono (CO_2). Además debe realizarse ventilación asistida en caso de que sea necesario. Todo ello se realiza manteniendo lo que se conoce como vía aérea permeable.

La forma más segura para ello es realizar la intubación endotraqueal. Las ventajas de la intubación endotraqueal son:

- Seguridad de tener una vía aérea permeable.
- Mayor eficiencia de la distribución de gases frescos.
- Menor exposición del personal a los gases frescos.
- Minimizar el espacio muerto.
- Permitir la ventilación mecánica.
- Reducir la aspiración.

Tipos de tubos endotraqueales

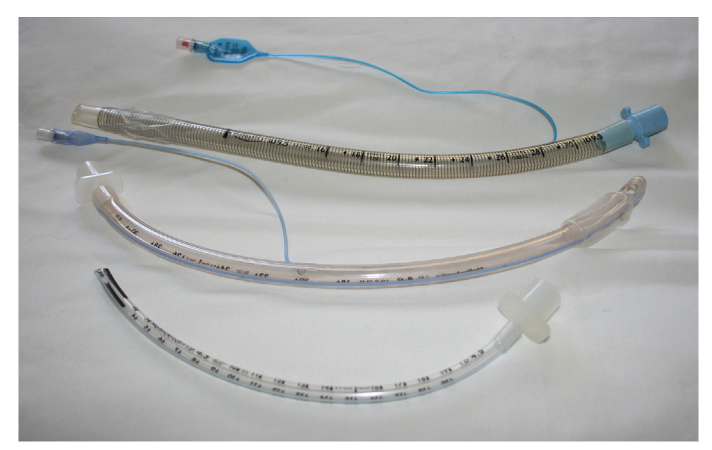
Los tubos endotraqueales pueden ser de plástico, caucho, látex o silicona y, generalmente, presentan 2,5-14 mm de diámetro interno en pequeños animales y 16-40 mm en grandes animales. Normalmente, presentan un sistema de neumotaponamiento (balón hinchable situado en el extremo distal que asegura un sellado hermético entre el tubo y la tráquea), aunque este no se recomienda para los animales más pequeños como gatitos o conejos. Para evitar oclusiones accidentales de su luz, muchos disponen de un orificio extra en su extremo lateral denominado ojo de Murphy. En pequeños roedores los tubos orotraqueales pueden improvisarse utilizando catéteres intravasculares o tubos de silicona.



traqueotubo con neumotaponamiento hinchado

Para realizar una correcta intubación se debe disponer de varios tamaños de tubo en diámetro y longitud, comprobar que el balón no esté roto y determinar el volumen necesario para su inflado sin que el tubo quede suelto ni llegue a dañar la tráquea. Se debe considerar la lubricación con productos que no ataquen la composición del tubo o del globo.

Se empleará un laringoscopio o una fuente de luz artificial suficiente así como anestesia local en espray (sobre todo en gatos y cerdos) para prevenir el laringoespasmo o los edemas.



Traqueotubos de distinto tamaño. En el intermedio se observa el ojo de Murphy

Técnica de intubación

La intubación endotraqueal de los animales grandes (desde el punto de vista laboratorial) como perros, ovejas, cerdos, primates y pájaros grandes (> 1 kg) es relativamente sencilla si se tiene un laringoscopio apropiado

Tabla 25: Intubación en distintas especies

Especie	Peso corporal	Diámetro tubo	Laringoscopio
Gato	0,5-1,5 kg	2,0-3 mm ∅ exterior	MacIntosh talla 1
	> 1,5 kg	3-4,5 mm ∅ exterior	
Perro	0,5-5 kg	2-5 mm ∅ exterior	MacIntosh talla 1-4
	> 5 kg	4-15 mm ∅ exterior	
Conejillo indias	400-1000 g	16-12G cánula de plástico	Otoscopio
			Laringoscopio hecho para ello
Hámster	120 g	1,5 mm	Laringoscopio hecho para ello
Ratón	25-35g	1 mm	Laringoscopio hecho para ello
Primate	0,35-20 kg	2-8 mm ∅ externo	MacIntosh talla 1-3
Cerdo	1-10 kg	2-6 mm ∅ externo	Soper o Wisconsin talla 1-4
	10-200 kg	6-15 mm ∅ externo	
Conejo	1-3 kg	2-3 mm ∅ externo	Wisconsin talla 0-1 o Flecknell talla 1
	3-7 kg	3-6 mm ∅ externo	
Rata	200-400 g	18-12 G cánula de plástico	Otoscopio
			Laringoscopio hecho para ello
Oveja	10-90 kg	5-15 mm ∅ externo	MacIntosh talla 2-4

Si se va a intubar una especie particular, se debe llevar a cabo un examen detenido y minucioso de la faringe y la laringe en el primer individuo post mórtem. Esto proporcionará una clara valoración de las relaciones anatómicas en el área, particularmente del paladar blando y la epiglotis. Una vez que la anatomía de la región se ha estudiado, se prepara un tubo endotraqueal apropiado.

La mayor parte de los tubos que se comercializan habitualmente son excesivamente largos, por tanto, su longitud se debe reducir para acercarse a la distancia desde el exterior de las fosas nasales hasta la parte anterior de la entrada al tórax.

Si se va a usar un tubo endotraqueal (menor de 4 mm de diámetro exterior) es preferible utilizar uno sin neumotaponamiento ya que así se puede utilizar el tubo de mayor diámetro posible. Se aconseja lubricar el tubo con una pequeña cantidad de gel antes de la intubación.

El animal debe estar lo suficientemente anestesiado como para abolir los reflejos tusígeno y deglutorio. Aunque es posible intubar animales con anestesia muy ligera, se requiere mucha habilidad y se aconseja realizarlo solo en circunstancias muy determinadas (muchas veces determinadas por el propio experimento).

Antes de intubar cualquier animal, se debe administrar oxígeno durante dos minutos porque así, si la laringe se obstruye durante el intento de intubación, deberán pasar 60 segundos para que se desarrolle la hipoxia. Si el animal ha estado respirando aire, la hipoxia se desarrollará más rápidamente.

PERRO, GATO Y OVEJA

Se coloca el animal en esfinge y un ayudante mantiene su mandíbula lo más abierta posible. Se saca la lengua y se avanza el laringoscopio sobre la misma hacia la laringe, que se suele encontrar enmascarada por la epiglotis. Una ligera presión hacia arriba en el paladar blando con el final del tubo endotraqueal liberará la epiglotis, que caerá hacia delante, permitiendo así una visión sin obstáculos de la laringe. Es obligatoria en el gato y en la oveja, y aconsejable en el perro, la utilización de un anestésico local para prevenir el laringoespasmo.

En este momento se avanza el tubo endotraqueal a través de la laringe y hacia la tráquea (en los gatos durante la inspiración) y, una vez introducido, se comprueba que está correctamente colocado, inicialmente visualizando su introducción y posteriormente oprimiendo el tórax y comprobando la salida de gas a través del traqueotubo

acercando unos pelos a su extremo proximal o acercando el oído. Una vez realizado esto, se conecta a la máquina anestésica y, en caso necesario, se inflará el balón.

Este, en cirugías prolongadas, se debe desinflar cada 2 horas, recolocarlo y volver a inflarlo.

Es importante no forzar nunca la introducción del traqueotubo, especialmente si se está empleando una guía.

CERDO

Como consecuencia del parecido del cerdo con la especie humana se está utilizando cada vez más en cirugía experimental en la práctica de técnicas cada vez más complicadas y de mayor duración, que hacen imprescindible la intubación orotraqueal (la nasotraqueal es en la práctica casi imposible).

Como consecuencia de la anatomía de su laringe, la intubación orotraqueal en el cerdo es relativamente complicada.

La entrada de la laringe es oblicua rostrodorsalmente y tiene un calibre bastante grande. Su sección es elíptica y está aplastada lateralmente. Tras las cuerdas vocales, en su interior se encuentran los cartílagos corniculados, revestidos por un repliegue mucoso y que disminuyen tremendamente el calibre practicable en el vestíbulo laríngeo, que tiene forma de embudo.

La mucosa que recubre la laringe es abundante, fina y frágil y está muy vascularizada de manera que cualquier traumatismo o ligero roce produce un sangrado que dificulta la visibilidad en los subsiguientes intentos de intubación.

Además es importante saber que su cara ventral y la membrana tirocricoidea son muy débiles siendo fácil su perforación si se pretende la intubación forzada, principalmente si se utiliza una guía.

Por último, también se debe conocer la existencia de una angulación entre el trayecto laríngeo y la tráquea, bastante pronunciada en la concavidad ventral. Del mismo modo, existe una zona en la hipolaringe (entre los cartílagos laríngeos y el primer anillo traqueal) con forma de infundíbulo por donde se puede introducir el tubo endotraqueal.

Se posiciona al animal sobre su espalda de manera que la cabeza y el cuello estén totalmente extendidos. Como con otras especies,

se debe tener cuidado cuando se tracciona de la lengua para evitar que se dañe con las superficies dentales, particularmente con los caninos en los machos.

Se aconseja el uso de guías de punta roma, suave y atraumática para la intubación. Se avanza el laringoscopio sobre la lengua y se desengancha la epiglotis del paladar blando. Si es necesario, se empuja hacia abajo de la misma utilizando la punta de la guía.

Una vez que la laringe se ha localizado, se pulveriza con el anestésico local. Se debe introducir el tubo con la concavidad hacia arriba y se retira la guía. Cuando se alcanza la mesolaringe, se llega a la angulación y al estrechamiento mencionado y, manteniendo una ligera presión, se efectúa un giro de 180.°, introduciéndose así a la luz endotraqueal. En este momento, se avanza de 2 a 4 cm y se hincha el neumotaponamiento.

La intubación endotraqueal en el cerdo conlleva unos riesgos. Si el tubo endotraqueal se introduce con su concavidad orientada ventralmente, aparece una gran dificultad en su introducción y si se fuerza introducción en esta situación, la laringe, a través de la membrana tirocricoidea, puede perforarse.

Si se intuba con un fiador rígido moldeado sin efectuar las maniobras descritas, se puede lesionar la mucosa, produciéndose un sangrado intenso que dificulta maniobras posteriores, pudiéndose producir una falsa vía, con el consiguiente riesgo de perforación laríngea.

CONEJO

La visualización de la laringe en los conejos es difícil y se hace necesario el uso de un laringoscopio apropiado o un otoscopio, si la intubación se va a realizar mediante visión directa.

Intubación utilizando un otoscopio o un laringoscopio. El conejo se posiciona en decúbito supino o dorsal. Para visualizar la laringe, se sujeta con cuidado la lengua, de la que se tira hacia un lado, teniendo en todo momento cuidado para evitar el borde afilado de los incisivos. El otoscopio o el laringoscopio se introduce en la boca y se avanza hasta que se visualiza la laringe. Es posible que el avance se produzca hacia el esófago si la punta de la epiglotis está situada en el aspecto nasal del paladar blando. Por ello, se debe empujar el paladar blando con la punta del otoscopio, del laringoscopio o de la guía.

Una vez que se visualiza la epiglotis, se puede pulverizar con anestésico, aunque no es obligatorio. En este momento se introduce la guía (que puede ser un catéter de perro o de gato) y, cuando ya está situada, se retira el otoscopio o el laringoscopio, teniendo cuidado de no mover la guía. Tras esto, se hilvana el tubo endotraqueal en la guía y se avanza hacia la tráquea previa lubricación del tubo. Habitualmente, cuando el tubo endotraqueal alcanza la laringe, se nota cierta resistencia. Una ligera rotación del tubo mientras se avanza puede facilitar su introducción en la tráquea. Hay que tener cuidado de no remover la guía hasta que el tubo está en la tráquea y solo una vez que se está seguro de que está en su sitio, se retira la guía y se ata el tubo.

Intubación ciega. Es una técnica alternativa para la intubación que no requiere la visualización de la laringe. Se coloca el conejo en decúbito esternal y se sujeta y se extiende firmemente la cabeza de forma que se levanta al animal de manera que sus extremidades anteriores solo tocan la mesa.

Se pasa el tubo endotraqueal a través del espacio entre los incisivos y los premolares, sobre la lengua y hacia la laringe. En este momento se busca escuchar los sonidos respiratorios al final del tubo o, si se utiliza un tubo transparente, se busca la presencia de vaho. Un sonido fuerte o la existencia de condensación indican que la punta del tubo está cerca de la laringe. Cuando el conejo inspira, se introduce con delicadeza el tubo. Si no entra en la laringe, se observa un cese de los sonidos respiratorios y falta de condensación y se retira el tubo, se reposiciona la cabeza, bien inclinándola hacia delante o hacia atrás y se vuelve a intentar. Girar el tubo endotraqueal 90º cuando va a entrar en la laringe, ayuda a la intubación.

En algún caso puede facilitarse la intubación usando un espray de anestésico local posicionando el tubo en donde los sonidos respiratorios son máximos y pulverizando o inyectando el anestésico al final del tubo. De esta forma, el anestésico local es atraído hacia la laringe cuando el conejo inspira. Tras esperar un minuto o dos para dar tiempo a que el anestésico haga efecto, se vuelve a hacer otro intento de intubación.

Si se presentan problemas, se debe administrar oxígeno cada 2-3 minutos para asegurar que el animal no entra en hipoxia. Aunque esta técnica parece complicada, es relativamente fácil y tiene la ventaja de no requerir instrumental adicional.

En los conejos pequeños (< 1 kg) no siempre es posible escuchar los sonidos respiratorios u observar la condensación en el pequeño

tubo endotraqueal necesario. Por esta razón, es mejor practicar esta técnica con conejos más grandes.

RATA

La intubación de la rata se puede acometer usando varios aparatos hechos específicamente para ello o con un otoscopio. Se coloca a la rata en posición de decúbito dorsal y se tira de la lengua suavemente hacia un lado.

El otoscopio o el laringoscopio se introducen hasta la visualización de la laringe y se puede intubar a la rata utilizando una cánula arterial del tamaño apropiado (12-16G) aunque con ciertas modificaciones en el conector Luer de manera que pueda ajustarse a la máquina anestésica y aumentando lo menos posible el espacio muerto del sistema.

Para evitar la intubación inadvertida de un bronquio y para proporcionar el cierre hermético de la laringe, se puede colocar una pequeña pieza de goma alrededor del catéter (a unos 0,75-1 cm de la punta) o una cinta adhesiva del tipo Micropore (3M)®. De esta forma se reduce el escape de gas alrededor del tubo haciendo la ventilación más efectiva y aumentando la eficacia de la PEEP si se necesitase.

Otra modificación que puede ser de utilidad es pegar una ligadura de seda en la base de la pieza Luer del catéter para permitir que se pueda fijar a la mandíbula de la rata.

Cuando se utiliza un otoscopio, es necesario usar una guía ya que la cánula no pasa a través de la luz del otoscopio. Esta puede ser un alambre guía de un catéter tipo Seldinger pues tiene la punta suave y flexible.

Se introduce el alambre a través de la laringe bajo visión directa, se retira el otoscopio con cuidado y se hilvana el tubo endotraqueal hasta introducirlo en la tráquea.

También se puede transiluminar el cuello utilizando una fuente de luz potente y abrir la boca utilizando una mordaza. Se tira de la lengua y se observa, cuando la rata respira, destellos de un punto brillante de luz que indica la apertura de la laringe. Se ha descrito también una técnica alternativa usando un sistema de fibra óptica del mismo modo que hay instrumental disponible comercialmente.

CONEJILLO DE INDIAS, RATÓN, JERBO Y HÁMSTER

La intubación del ratón, el jerbo y el hámster es difícil y requiere de habilidad y aparatos especialmente hechos para este propósito. Costa et al. (1986) describieron un conjunto de laringoscopios apropiados.

El conejillo de indias se puede intubar utilizando también un laringoscopio designado para ello o mediante la técnica de intubación descrita para la rata. Igual que con la rata, se puede utilizar también la combinación del otoscopio con la transiluminación del cuello. El posicionamiento del otoscopio es más difícil en el conejillo de indias que en la rata y es necesario un espéculo estrecho que pase entre los dientes y los carrillos. La faringe se estrecha de forma marcada en su unión con la laringe y el esófago y hay que tener mucho cuidado en no insertar el espéculo demasiado de manera que ocluya la laringe. Del mismo modo que con la rata, la intubación se consigue pasando un alambre guía de Seldinger a través de la laringe, retirando el otoscopio e introduciendo después un catéter de 12-16G hacia la tráquea.

PÁJAROS

La intubación de los pájaros es relativamente simple ya que la apertura de la vía aérea está mucho más adelantada si la comparamos con los mamíferos. Simplemente abriendo el pico permite observar la apertura de la vía aérea en la base de la lengua. La intubación se facilita tirando de la lengua.

Los pájaros grandes (aves de corral) se pueden intubar utilizando tubos pediátricos estándar pero los pequeños requieren de la utilización de catéteres intravenosos o urinarios, acortados si fuera necesario.

Se utilizan tubos endotraqueales sin neumotaponamiento ya que se ha sugerido que el balón puede producir necrosis de la mucosa traqueal como consecuencia de la presencia de cartílagos traqueales completos en estas especies.

Intubación intranasal

La colocación de un catéter en uno de los orificios nasales permite la administración de oxígeno o gas anestésico.

Se pueden utilizar una gran variedad de catéteres, incluidos los vasculares, los tubos de alimentación nasogástrica, los catéteres flexibles de dosificación oral o los urinarios.

El catéter se debe lubricar antes de la inserción y, en la mayoría de las especies, se debe dirigir medial y ventralmente. Las fosas nasales de la mayoría de los animales están rodeadas de músculo y esto restringe el diámetro de la apertura nasal, pero una presión suave con la punta del catéter dilata normalmente la aleta de la nariz permitiendo el paso del catéter.

Una ligera rotación del mismo puede ayudar en su introducción. El diámetro del espacio de paso a través de la nariz es habitualmente bastante más grande que la apertura nasal externa. Ocasionalmente existe un ligero trauma en la mucosa nasal que produce una ligera cantidad de hemorragia, que suele carecer de importancia y parar rápidamente.

Las cantidades de gas fresco necesario son similares a las que se necesitan con una mascarilla (unas tres veces el volumen minuto del animal). A través del otro orificio nasal se inhalará aire ambiental, diluyendo el gas administrado. Sin embargo, un aumento en el porcentaje de gas administrado compensará esta dilución.

La eliminación del gas (*scanvenging*) puede conseguirse mediante el uso de una mesa con sistema extractor de gases. El catéter se puede conectar a la máquina anestesia utilizando un adaptador Luer y un tubo especial para adaptar la máquina anestésica denominado «*bubble tubing*» de oxígeno, que tiene la particularidad de que su diámetro interno varía a través de su longitud.

Complicaciones

Las principales que se pueden presentar son:

- Intubación esofágica: provoca hipoxemia o despertar del animal como consecuencia de la falta suministro de agente anestésico.
- Intubación forzada: provoca lesiones y edema de glotis.
- Espasmo laríngeo si el plano anestésico es insuficiente.
- Si el tubo es de excesiva longitud y se introduce demasiado, puede acabar en un bronquio y solo llegaría ventilación a un pulmón o una parte del mismo.
- Necrosis de la mucosa traqueal por sobreinflado del balón o diámetro excesivo.
- Obstrucción del tubo con moco u otras sustancias.

Anestésicos inhalatorios

Gases

Óxido nitroso (N_2O)

Se considera que los animales no pueden ser anestesiados solo con una mezcla de N_2O y O_2 sin que se produzca hipoxia; por lo que esta combinación se usa como vehículo o «gas portador» de anestésicos volátiles más potentes. Como el N_2O es poco soluble en sangre, logra su efecto de manera rápida pero por su baja potencia solo produce planos superficiales de anestesia. Además, debido a esta baja solubilidad, difunde rápidamente desde los pulmones hasta los diversos compartimentos orgánicos por lo que acelera (mediante el efecto del «segundo gas») la velocidad de inducción anestésica de agentes inhalatorios más potentes pero más solubles en sangre (ej. el halotano). Por la misma razón, tras el cese en su administración abandona rápidamente el organismo y alcanza los pulmones de forma tan eficaz que puede interferir con la captación alveolar de oxigeno. Este fenómeno, conocido como hipoxia por difusión, se evita manteniendo al paciente respirando O_2 100% al menos durante 5 minutos tras el cese de la administración de N_2O.

Este gas no deprime la respiración pero tiene un pequeño efecto depresor del miocardio. Está contraindicado en neumotórax, obstrucción intestinal, torsión gástrica y hernia diafragmática dado que tiende a acumularse dentro de espacios llenos de aire o vacios. No aporta buena relajación muscular pero sí algo de analgesia y, además, permite trabajar con concentraciones más bajas de otros agentes inhalatorios. Tiene, si se produce una exposición prolongada, efectos tóxicos sobre la médula ósea y es peligroso en neonatos. Debe utilizarse como máximo a concentraciones del 70% con niveles mínimos del 30% de O_2.

Agentes volátiles

Halotano

Era muy utilizado por ser efectivo y económico aunque ya no se comercializa en nuestro país. Es un buen anestésico, de gran potencia y no inflamable. Produce una rápida inducción y buena recuperación, no siendo irritante ni desencadenando la producción de secreciones salivares ni bronquiales. Produce poca relajación muscular, es hepatotóxico y está contraindicado en casos de disfunciones cardiacas ya que puede producir arritmias. Reduce el volumen tidal y aumenta la frecuencia respiratoria. Además deprime la contractibilidad del miocardio reduciendo así el gasto cardiaco. También aumenta la perfusión cerebral y no está indicado en experiencias realizadas sobre el SNC ni en estudios de hipertensión craneal.

Metoxifluorano

Es un excelente analgésico, incluso durante la recuperación, ya que, como consecuencia de su lenta eliminación, aquella se prolonga. Puede producir nefrotoxicidad por fallo renal poliúrico. Tampoco se comercializa en España.

Isofluorano

Se elimina pulmonarmente en un 98% ya que apenas se metaboliza. Presenta, además, una velocidad de inducción y de recuperación muy rápida por su baja solubilidad en sangre, lo cual es muy ventajoso especialmente en pequeños roedores y otros animales de escaso tamaño. La rapidez de inducción está limitada por su olor penetrante que provoca que el animal aguante su respiración, tosa o incluso intente escapar. Estas reacciones son más comunes en gatos y conejos. No se le conocen efectos tóxicos sobre hígado o riñones como consecuencia de su bajo grado de metabolización. La relajación muscular que se obtiene es buena. Deprime levemente el miocardio y causa leve hipotensión por disminución de la resistencia periférica (vasodilatación). Del mismo modo, produce depresión respiratoria, incluso mayor que la del halotano, aunque su acción sobre el SNC y la perfusión cerebral es menos intensa que la de este. Actualmente se considera el agente de elección en experimentación animal.

Sevoflurano

Se elimina fundamentalmente por los pulmones presentando una velocidad de inducción y de recuperación extraordinariamente rápida ya que tiene una solubilidad en sangre aún más baja que la del isofluorano. La rapidez de inducción no está limitada por su olor y además no resulta irritante de las vías respiratorias por lo que es ideal para inducir la anestesia de forma inhalatoria. Podría presentar efectos adversos sobre los riñones ya que al degradarse en cal sodada, termina produciendo compuestos tóxicos, aunque con escasa significación clínica. Es menos potente que el halotano e isofluorano aunque sus efectos generales son similares a los del isofluorano por lo que también está muy indicado en experimentación animal.

Tipos de circuitos respiratorios

INTRODUCCIÓN

La terminología que hace referencia a los circuitos de ventilación anestésica es muy variada y no existe un acuerdo universal. Tradi-

cionalmente, la terminología habla de circuitos abiertos y cerrados con variaciones, de forma que se utiliza el término «reventilación» como un factor de diferenciación pero que actualmente tiene poco valor como consecuencia de que:

- Existe una dificultad para determinar exactamente el grado de «reinhalación»: usándo términos como «semicerrado», «semicerrado con absorción», abierto, etc.
- Existe una tendencia a aceptar que un circuito «semi-cerrado» se refiere a aquellos en los que existe una «reinhalación parcial».
- Se utiliza la misma denominación sin tener en cuenta el nivel de «reinhalación» cuando cierto equipo permite que la mayor parte de los gases espirados vuelvan a ser usados por el paciente mientras en otros la reinhalación es prácticamente nula.

Este tipo de clasificación puede por tanto llevar a interpretaciones erróneas con respecto a la concentración real de agente anestésico inspirado.

La terminología actual habla de sistemas «sin reinhalación» o sistemas «con reinhalación». En la mayoría de los casos, un circuito puede describirse simplemente con el equipo real que se usa (Maggin, Bain, etc.) y el gas fresco que se administra. En situaciones especiales se puede proporcionar más información, como por ejemplo el volumen de espacio muerto, el tipo de válvulas, el tipo y la localización del vaporizador (dentro o fuera del circuito), etc.

Idealmente, un sistema de ventilación debería tener las siguientes características:

- Simple y seguro.
- Exacto en proporcionar la mezcla de gas pretendida.
- Posibilidad de ventilación espontánea, manual y controlada en los distintos tamaños de animales.
- Eficiente para que requiera una velocidad baja de flujo de gas fresco.
- Seguro frente a barotraumas.
- Diseño macizo, compacto y de poco peso.
- Facilidad para eliminar los restos de gases exhalados.
- Mantenimiento fácil y barato.

La elección del circuito en función del tamaño del paciente se puede realizar considerando dos factores: la resistencia mecánica del aparato y el espacio muerto del mismo. Hay que tener en cuenta que la resistencia siempre es elevada si el flujo tiene turbulencias,

por tanto se debe evitar que los circuitos tengan orificios pequeños y curvas cerradas.

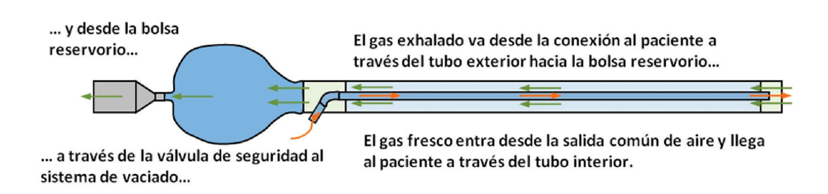
La ley de Hagen Poiseille sobre el flujo de gas estacionario establece que dicho flujo es proporcional a cambios en la longitud y el diámetro del tubo, así como la viscosidad, la resistencia y la caída de presión, de manera que tubos estrechos aumentan la resistencia, pero esta también se ve incrementada por la longitud del tubo o la viscosidad del gas.

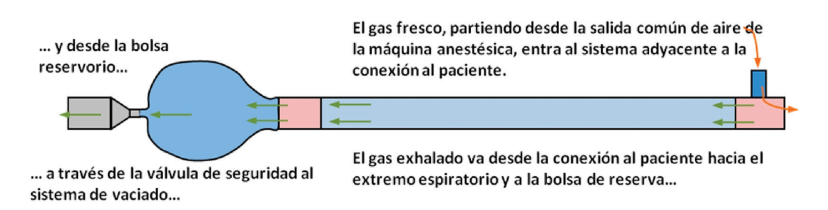
Los anestésicos volátiles actuales son muy potentes y es muy importante que el anestesista no sea responsable de manifestaciones posteriores de estos, ya sean agudas o crónicas. Además, para la eliminación de los residuos de los gases anestésicos del medio ambiente es necesaria la instalación de un neutralizador (*scavenger*).

TERMINOLOGÍA ACTUAL DE LOS CIRCUITOS DE ANESTESIA INHALATORIA

Circuitos sin reinhalación:

Cuando se usan estos circuitos, el paciente inspira desde un reservorio y espira directamente a la atmósfera de forma que los gases no se reutilizan. Sin embargo, y desde el punto de vista





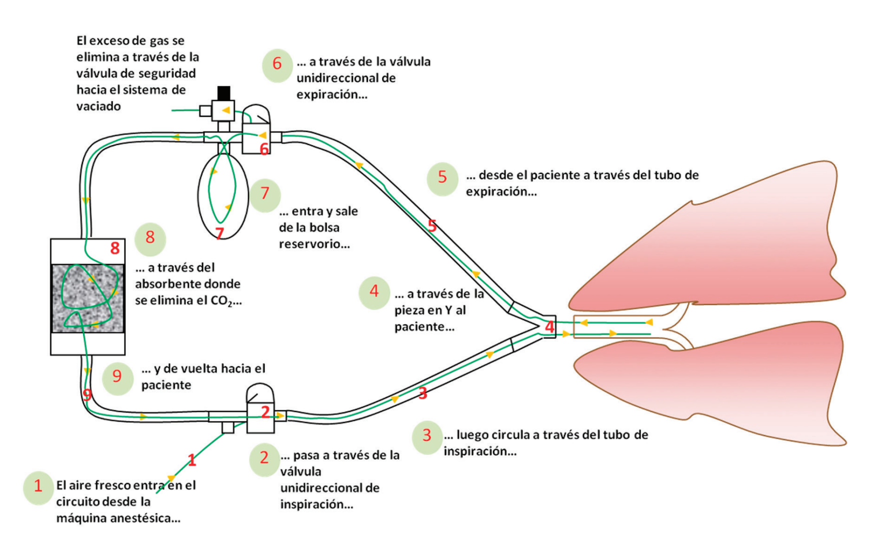
Circuitos sin reinhalación

práctico, esta terminología es incorrecta porque algo de reinhalación ocurre en la mayoría de estos sistemas, especialmente si la velocidad de flujo utilizada es baja. La eliminación satisfactoria de CO_2 depende del flujo correcto de gas y del espacio muerto del circuito. Ejemplos de este tipo de circuitos son el Bain, la T de Ayre, el Magill o el Lack.

Circuitos con reinhalación:

Con estos circuitos, se reutilizan los mismos gases y el CO_2 se elimina mediante el paso de los gases por cal sodada. Ejemplos de estos circuitos son el To and Fro, el circular y el Universal F.

El circuito circular está compuesto por una canasta de cal sodada, una pieza en Y, los tubos de inspiración y espiración, las válvulas unidireccionales de inspiración y espiración, un manómetro de presión, una bolsa reservorio, una válvula de seguridad y una entrada de gas fresco.



Circuito de anestesia circular

TERMINOLOGÍA ANTIGUA DE LOS CIRCUITOS DE ANESTESIA INHALATORIA

Aunque existen excepciones, básicamente todos los sistemas que no usan gases comprimidos se clasifican como abiertos y aquellos que usan una bombona de oxígeno se clasifican como cerrados.

Tabla 26: Terminología tradicional de los circuitos de anestesia inhalatoria

	Reservorio	Reinhalación	Tipos
1. Abierto. Sistemas de atracción sin válvulas de reinhalación.	No	No	Bolsa y botella
2. Semiabierto.	No	Parcial (se acumula CO2)	Bolsa y botella con oclusión
3.1 Semicerrado sin absorción.	Sí	No	Bains, Jackson Rees modificado, T de Ayre, Lack, Magill
3.2 Semicerrado con absorción.	Sí	Parcial	Absorbentes de CO2 con filtro (circular y To and Fro)
4. Cerrado.	Sí	Total	Absorbentes de CO2 sin filtro

Circuitos abiertos y semiabiertos (por ejemplo, la máscara de cloroformo).

Son útiles cuando no existe una maquinaria disponible. La vía aérea del paciente permanece abierta a la atmósfera y no hay intubación, válvulas o bolsa reservorio. Sin embargo tienen muchas desventajas ya que es complicado con estos sistemas mantener una anestesia estable porque se desconoce la concentración, que depende del volumen tidal, el flujo de gas a través de la máscara y las pérdidas laterales que se producen por sus lados. Además, es inviable realizar una IPPV y la concentración de O_2 del aire atmosférico es insuficiente en caso de que se produzca una depresión. Debido a que los agentes anestésicos son eliminados directamente a la atmósfera, existe riesgo de toxicidad y de incendio.

Circuitos semicerrados.

Se diferencian en función de si se produce o no se produce reinhalación.

Circuitos sin reinhalación (semi-cerrados sin absorción). En estos se encuadran el Bain, la T de Ayre y el Jackson Rees para animales de menos de 6 kg. Mapleson los clasifica en A, B, C, D, E y F pero actualmente solo A, D, E y F se usan durante la anestesia (ver tabla 27 y figura siguiente).

Circuitos con reinhalación (semicerrados con absorción). En este se incluye el circuito circular para animales de más de 6 kg.

Circuitos Mapleson sin reinhalación. Son unos circuitos simples, baratos y resistentes que ofrecen poca resistencia a la respiración, fáciles

de desmontar y pueden ser desinfectados y esterilizados de varias maneras. Tienen poco peso y no son voluminosos por lo que es menos probable que puedan arrastrar la máscara o el traqueotubo y así es más difícil que se produzca una extubación accidental. También se reduce el tiempo de inducción con respecto a un circuito de reinhalación. Una vez intubado el paciente, si este tiene más de 6 kg, su uso puede ser como un circuito de reinhalación para el mantenimiento anestésico. Además, es particularmente sencillo mantener una anestesia estable, ya que el animal respira exactamente lo que la máquina proporciona. Del mismo modo, la entrada de aire fresco se encuentra adyacente a la conexión al tubo endotraqueal por lo que el cambio en los parámetros del vaporizador tiene efecto inmediato en la concentración del gas. Entre los problemas que presenta su uso podemos encontrar la dificultad para mantener la humedad y el calor de las vías respiratorias aumentando el riesgo de hipotermia; la cantidad de gases que se utiliza es mayor porque se precisa de un mayor flujo de gases frescos encareciéndose a la larga, además de que produce mayor contaminación atmosférica.

El flujo de gases requeridos varía en función del tipo de los circuitos que se utilizan:

- Magill y Lack: 150 mL/kg/min (1-1,5 x volumen minuto)
- Bain y T de Ayre: 250 mL/kg/min (2,5 x volumen minuto)

Hay que tener en cuenta que con el circuito Magill, la utilización del IPPV conlleva una retención de CO_2. De forma ideal, se usa capnografía de manera que el flujo de aire se ajusta para prevenir la reinhalación del CO_2, minimizándose los residuos y el gasto.

Tabla 27: Clasificación de los sistemas de respiración Mapleson

Clase	Localización de la entrada de aire	Localización de la válvula	Bolsa reservorio	Tubos corrugados (tráqueas)	Ej. y comentarios
A	Cerca de la bolsa	Cerca del paciente	Presente	Presente	Magill, Lack
B	Cerca del paciente	Cerca del paciente	Presente	Presente	Obsoleto
C	Cerca del paciente	Cerca del paciente	Presente	Ausente	Obsoleto en anestesia, Se usa en resucitación de emergencia (Ambú)
D	Cerca del paciente	Lejos del paciente	Presente	Presente	Bain
E	Cerca del paciente	Lejos del paciente	Ausente	Presente	T de Ayre
F	Cerca del paciente	Ausente	Presente	Presente	Jackson Rees

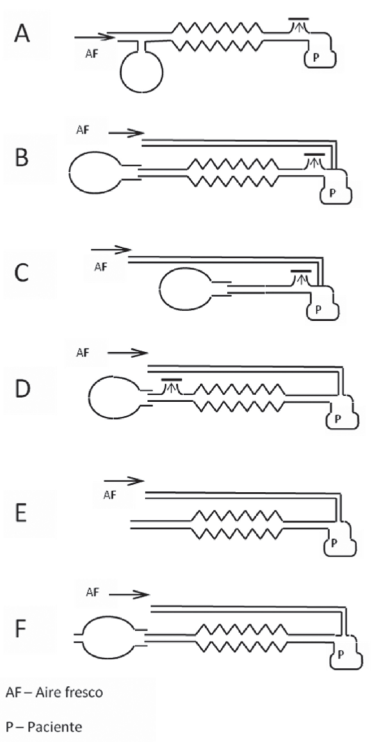


Diagrama esquemático de la clasificación de circuitos de Mapleson

Circuitos de reinhalación

Estos circuitos contienen cal sodada para la reabsorción de CO_2 y funcionan como circuitos cerrados si el flujo de gas es bajo y no existen pérdidas, y como circuitos semicerrados con absorción si se usan con exceso de flujo y pérdida de gas. Son circuitos económicos, que utilizan gases calientes y húmedos, lo que dificulta la hipotermia. Sin embargo ofrecen una gran resistencia, consecuencia de la presencia de la cal sodada, las válvulas de inspiración/espiración y la válvula de seguridad. Además, es complicado predecir la concentración anestésica por el volumen que queda en las zonas de transición, la bolsa reservorio y las diferencias individuales de gases reinhalados. Todo ello hace que el control de la profundidad anestésica sea menor que en un circuito sin reinhalación.

El flujo de gases requeridos es el siguiente:

– Flujo bajo: 10-20 mL/kg/min de oxígeno.

- Flujo medio: 20-40 mL/kg/min de oxígeno (apropiado para la mayor parte de los casos clínicos).
- Flujo alto: más de 40 mL/kg/min de oxígeno.

Un flujo elevado compensará mejor la pérdida de gas y permitirá un mayor control de la profundidad anestésica que un flujo bajo, pero es menos económico y existe más pérdida de calor y humedad en el paciente, además de que produce una mayor contaminación medioambiental.

Los circuitos de reinhalación pueden tener el vaporizador en la máquina anestésica (fuera del circuito) o dentro del circuito de reinhalación.

Circuitos con el vaporizador en la máquina anestésica:

Estos circuitos pueden funcionar con flujo continuo o intermitente.

- Flujo continuo (anestesia de flujo bajo): Es ideal si se puede reponer exactamente la cantidad de oxígeno y anestésico que utiliza el animal. Es muy práctico en caballos, donde se necesita un flujo de aproximadamente 2-3 litros/minuto. En pequeños animales, el flujo requerido es tan bajo que los vaporizadores son ineficientes por lo que es complicado mantener dormido al paciente. La solución a este problema sería dejar abiertas las válvulas de espiración de forma que permita un exceso de gases, convirtiendo el circuito en uno semicerrado con absorción.
- Flujo intermitente: En este caso un flujo de aire alto e intermitente se utiliza para llenar la bolsa con oxígeno y mezcla anestésica y se deja hasta que la bolsa se vacía o la profundidad anestésica requiera un cambio. Es un sistema con el que se economiza mucho el gas pero en el que la cantidad de anestésico administrado se está modificando constantemente. Como consecuencia de ello, la profundidad anestésica oscila continuamente.

Dentro de los circuitos que tienen el vaporizador en la máquina anestésica, hay dos tipos de sistemas de cal sodada: el circular y el to and fro (vaivén) cuyo recipiente puede estar horizontal o vertical. El primero es bastante eficiente en la ratio eliminación del CO_2-uso de cal sodada pero es más caro, presenta gran resistencia (que se puede minimizar usando tubos de gran diámetro) y sus válvulas han de estar en buen estado de conservación o se producirá reinhalación. El segundo es móvil y barato, sin embargo su absorción

es menor que en el circular, va aumentando el espacio muerto en el sistema según se va consumiendo la cal sodada (especialmente si es horizontal) y el peso del recipiente puede pellizcar el tubo endotraqueal.

Circuitos circulares de reinhalación con el vaporizador dentro del mismo

Estos circuitos son siempre circulares e incluyen los tipos Ohio n.º 8, Goldman, Stevens y Kommesaroff. En ellos, la vaporización del agente volátil depende del flujo a través del vaporizador, que es «empujado» por la propia respiración del animal. Así, con cada respiración, se vaporiza más agente. Es un sistema muy económico en el que el O_2 usado es aquel que requiere el animal (5-10 mL/kg/min) y las pérdidas del agente volátil y la contaminación son mínimas además de que retiene calor y humedad. Sin embargo, no permite el uso de NO_2 ni del IPPV de forma segura a no ser que se retire el vaporizador. Tiene baja eficiencia y no es preciso y, si el flujo de O_2 es demasiado alto, es difícil adquirir concentraciones adecuadas de ciertos agentes volátiles.

Los fabricantes consideran estos circuitos como muy seguros ya que, si la anestesia es demasiado profunda, la frecuencia respiratoria es menor, por lo que el anestésico que se absorbe también se reduce. Sin embargo, esto solo ocurre a una profundidad anestésica en la que, con los anestésicos volátiles más habituales (isofluorano o sevoflurano), también se produce una severa hipotensión que puede conllevar la muerte del animal. Estas máquinas se diseñaron originalmente para usarse con éter o metoxifluorano.

Además, debido a que estas máquinas funcionan con un aporte mínimo de O_2 al circuito, se acumulará N_2, reduciéndose así la concentración de O_2. Por tanto, antes de usar la máquina, es necesario cebar el circuito al 100% de O_2 y tras aproximadamente 5 minutos de anestesia, hay que vaciar la bolsa y volverá a cebar al 100% de O_2. Es por esto por lo que no se debe usar N_2O en este tipo de sistema.

Si estos circuitos se utilizan apropiadamente, con una buena monitorización y, si al profundizar la anestesia demasiado, se ajusta el vaporizador, pueden ser excelentes y económicos para la anestesia de pequeños animales. Sin embargo, si se usan esperando que el aporte del anestésico se regule con la depresión respiratoria usando isofluorano o sevoflurano, aumentará significativamente la mortalidad.

COMPONENTES DE UN SISTEMA CIRCULAR

Absorbente de CO_2 (cal sodada, baralyme)

Son compuestos cálcicos utilizados para absorber el CO_2 de un circuito con reinhalación. La cal sodada contiene un 90% de hidróxido de calcio, un 5% de hidróxido de sodio y un 5% de silicato y agua que evita que se pulverice.

A estos compuestos se les añaden indicadores que muestren cuando están consumidos (sin embargo, no se debe tener una confianza total en ellos porque el absorbente puede blanquearse por el vapor de agua y cambiar el color demasiado tarde o revertir a su color original si no se usa habitualmente).

La absorción produce una reacción exotérmica en la que el absorbente se calienta, de manera que se puede comprobar si el absorbente está en uso o no, exhalando aire en un poco del mismo y observando si hay aumento de temperatura o no.

La reacción del CO_2 con la cal sodada es la siguiente:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$$

$$H_2CO_3 + 2NaOH \rightarrow Na_2CO_3 + 2H_2O + Q$$

$$H_2CO_3 + 2KOH \rightarrow K_2CO_3 + 2H_2O$$

$$Na_2CO_3 + (o\ K_2CO_3) + Ca(OH)_2 \rightarrow 2NaOH\ (o\ 2KOH) + CaCO_3$$

La reacción del CO_2 con el baralyme es:

$$Ba(OH)_2 + 8H_2O + CO_2 \rightarrow Ba_2CO_3 + 9H_2O + Q$$

$$9H_2O + 9CO_2 \rightarrow 9H_2CO_3$$

$$9H_2CO_3 + 9Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3 + 18H_2O + Q$$

Los gránulos de la cal sodada son blandos y deformables y, una vez utilizados, pasan a ser duros e indeformables, lo que indica que la cal sodada se ha agotado.

Una fracción inspirada de CO_2 aumentada indica que la cal sodada se ha agotado.

Pieza en Y

Está construida en plástico y une el conector del tubo endotraqueal con los tubos de inspiración y espiración. Aumenta algo el

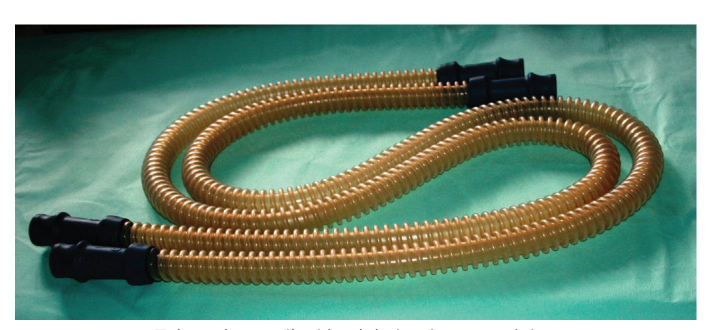
espacio muerto pero de forma poco significativa en comparación con un sistema de no reinhalación.



Pieza en Y

Tubos de ventilación

Son tubos largos y resistentes, no son rígidos y son normalmente ondulados (pues aumenta la flexibilidad y la resistencia) cuyo material habitual es de goma o plástico. Los que están fabricados con plástico claro son menos pesados, absorben menos agentes halogenados y tienen una menor elasticidad que la goma y permiten la visualización del interior del tubo. En ciertos sistemas pueden actuar como reservorios. Además, aunque tienen gran distensibilidad, no es la suficiente para prevenir que se produzcan excesos de presiones.



Tubos de ventilación del circuito anestésico

Válvulas unidireccionales

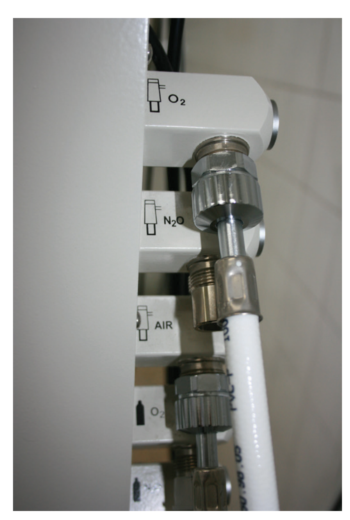
Se encargan de dirigir el flujo de aire de forma que en espiración lo alejan del paciente y en inspiración lo llevan a él previniendo la reinhalación de gases exhalados antes de que pasen por el recipiente donde se halla el absorbente. Los gases entran a la válvula desde abajo, elevan el disco y pasan por debajo de la bóveda a la bolsa reservorio, el recipiente donde se encuentra el absorbente o el tubo de inspiración. Su mal funcionamiento contribuye a la acumulación de CO_2 dentro del circuito de respiración.



Válvula uniderccional abierta donde se observa el disco que permite el paso de aire

Entrada de gas

Es el lugar por donde los gases provenientes de la fuente de gases comunes, la máquina de anestesia o el vaporizador entran en el sistema circular. Se encuentra situada cerca del recipiente del absorbente, cerca de la válvula unidireccional de inspiración o sobre ella porque, situándose aquí, minimiza la dilución de los gases con los gases exhalados, previene la inhalación de polvo absorbente así como la pérdida de gases frescos a través de la válvula de seguridad.



Conexiones de entrada de gases

Válvula de seguridad

Permite que los gases exhalados y los gases frescos puedan salir del sistema de respiración cuando la presión dentro de este exceda del límite macado.

Es una válvula unidireccional, ajustable y con resorte, donde se puede ajustar la presión requerida para su apertura. El paciente puede verse expuesto a una presión positiva demasiado elevada si la válvula se mantiene cerrada por un periodo prolongado. Algunas tienen un mecanismo de seguridad que permite su apertura cuando la presión dentro del circuito alcanza los 60 cm de H_2O.



Válvula de seguridad con regulador de presión medido en cm de agua

Manómetro de presión

Consiste en un indicador de presión que se encuentra dentro del circuito de ventilación. Se calibra en cm de H_2O aunque puede haber una escala de mm de mercurio (Hg) o en kilopascales (kPa).



Tres manómetros para cada uno de los gases (aire medicinal, oxígeno y óxido de nitrógeno)

En general, una presión acumulada mayor de 20 cm de H_2O para pequeños animales o de 30 cm de H_2O para grandes se considera insegura.

Bolsa reservorio

Es una bolsa fabricada con goma antiestática o plástico con un volumen de 0,5, 1, 2, 3 o 5 litros para pequeños animales y de 15,20 o 30 litros para grandes. Los volúmenes habituales son de 2 litros para un perro de 20 kg, de 0,5 litros para perros pequeños y gatos y de 30 litros para caballos adultos o ganado.



Bolsa reservorio

Permite alojar gas fresco durante la espiración de forma que actúa como reserva disponible para utilizar en la siguiente inspiración. Actúa como un monitor de la pauta ventilatoria del paciente pero

no sirve para evaluar el volumen tidal. Se puede utilizar para ayudar o controlar la respiración.

Gracias a su maleabilidad, puede soportar aumentos en la presión de respiración mejor que cualquier otra parte del sistema. Cuando se hincha en demasía, puede limitar la presión del sistema a unos 40 cm de H_2O como se deduce de la ley de Laplace, que relaciona los cambios de presiones con la tensión superficial del fluido y el radio del recipiente de manera que la presión (P) disminuye si el radio (R) de la bolsa aumenta:

$$P = \frac{\text{Tensión superficial}}{\text{Radio}}$$

Hay que tener en cuenta que una bolsa pequeña puede ser insuficiente para proporcionar suficiente reserva para un volumen tidal elevado pero que una bolsa excesivamente grande hace difícil la monitorización respiratoria a través de su movimiento.

OTROS COMPONENTES DE LA MÁQUINA DE ANESTESIA INHALATORIA

Fuentes de gases comprimidos

Los gases para las máquinas anestésicas están contenidos en grandes cilindros metálicos (bombonas) situados en un depósito



Botella oxígeno medicinal y su conexión al circuito de gases del quirófano

central y de los que existen tomas a pared en las diversas dependencias de la clínica (ej. sala de anestesia y quirófanos) o bien se obtienen a partir de pequeñas bombonas fijadas a la misma máquina de anestesia. Los más utilizados son el O_2, N_2O y CO_2.

Las bombonas de O_2 se llenan a una presión de 2.000 psig (libras por pulgada cuadrada de manómetro) y cuando el manómetro de presión indica una presión en el interior de la bombona de 100, esta debe reemplazarse. Estas botellas se identifican al estar pintadas de color blanco o blanco sobre negro. El N_2O se suministra en forma de mezcla de líquido y gas comprimido a una presión de 750 psig y se identifica con bombonas de color azul. La presión de la botella se mantiene constante hasta poco antes de que esta se acabe, por lo que el pesado de la misma es el único método certero para estimar su contenido. Las bombonas deben estar lejos de materiales inflamables y tomas eléctricas, y nunca debe de aplicarse aceite o grasa sobre las conexiones de O_2 ya que se pueden producir explosiones. Las bombonas deben almacenarse en posición vertical y sus conexiones de salida deben idealmente estar protegidas por una precinto plástico para evitar que se contaminen con polvo o aceite.

Manómetro

Indica la presión en el interior de la bombona del gas. Se identifican con el símbolo químico o el nombre del gas para el que están diseñados. Los más comunes son los de tipo Bourdon. El manómetro de las bombonas de O_2 es útil para estimar su contenido e indicar cuándo debe reemplazarse. En el caso del N_2O, el pesado de la botella es el único método para estimar su contenido, ya que existe



Manometro

en la botella una mezcla de líquido y gas que mantiene la presión constante hasta que el líquido se evapora por completo, lo que sucede cuando la botella está prácticamente agotada.

Reguladores

Estos elementos reducen la presión del gas (muy alta dentro de la botella) a presiones bajas y estables que permiten el funcionamiento correcto de la máquina de anestesia. Al abrirse el cilindro de gas los reguladores reducen la presión de salida del gas por debajo de 50 psig, antes de canalizar el gas hacia el rotámetro. Los reguladores evitan que los rotámetros funcionen de forma imprecisa por fluctuaciones de presión, que se estropeen o que gases a altas presiones alcancen al paciente produciendo barotraumas.

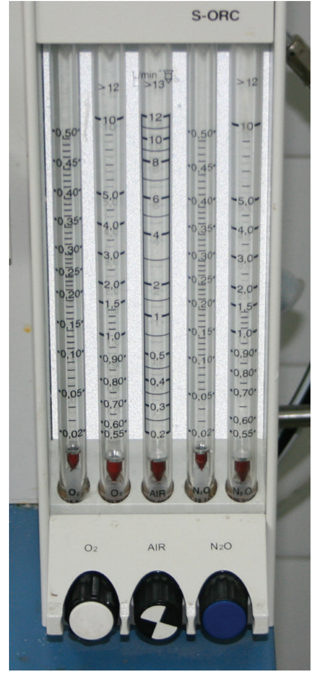


Regulador con el manómetro al lado para controlar la presión

Rotámetros, caudalímetros o flujómetros

Se encargan de medir la cantidad de gas en litros por minuto que se envía hacia el circuito anestésico y paciente. Se calibran para cada gas y no pueden intercambiarse, por lo que lo normal es encontrar cajas de rotámetros con medidores para O_2 y N_2O. Existen rotámetros de orificio constante y de orificio variable. Estos últimos son los más utilizados en anestesia.

Dentro de los rotámetros de orificio variable existen tipos (de bola, de carrete, de disco), siendo el principio de acción en todos ellos el mismo. Consisten en un tubo de vidrio graduado situado dentro una caja de vidrio o plástico que los protege. Dentro del tubo graduado hay un flotador en forma de bola, carrete o disco que, según la cantidad de gas que entre, se desplaza a lo largo de una escala graduada en litros/minuto. La diferencia entre las presiones de entrada y de salida es constante, mientras que la anchura del orificio se incrementa a lo largo, ya que la base es de menor diámetro, por ello la cantidad de flujo que pasa es directamente proporcional a la anchura del orificio.



Caja de rotámetros

En los rotámetros de bola, el flujo de gas se mide en el centro de bola, mientras que en los de carrete se mide en la parte superior de este. Por razones de seguridad se recomienda que el rotámetro de O_2 se sitúe más cerca del circuito respiratorio que el de N_2O ya que así se previenen fugas de O_2 (que pueden producir hipoxia) en caso de rotura de los rotámetros. Por tanto el O_2 debería ser el último gas en entrar en la máquina de anestesia.

Vaporizadores

Los anestésicos inhalatorios son líquidos volátiles por lo que es necesario utilizar vaporizadores para administrarlos de forma precisa hasta alcanzar sus concentraciones anestésicas de inducción o mantenimiento antes de conectarlos al paciente a través de los circuitos anestésicos. El vaporizador permite saturar el gas portador con la concentración deseada de agente inhalatorio. Los vaporizadores más utilizados son metálicos, compensados frente a cambios de temperatura y presión y calibrados para cada agente inhalatorio.



Vaporizador de isofluorano

Los vaporizadores deben mantenerse en posición vertical y no se pueden inclinar o voltear para evitar contaminaciones desde la cámara de vaporización, origen de sobredosis graves. Los más comunes son los de «bypass» variable, en los que el gas portador se divide en un componente que entra en la cámara de vaporización, saturándose completamente de anestésico, y otro que no penetra en la cámara de vaporización y sirve para diluir al primero hasta alcanzar la concentración seleccionada en el control del vaporizador. Dentro de la cámara de vaporización se utilizan diferentes sistemas para aumentar la eficacia de la vaporización como mechas o sistemas de burbujeo del AI.

Otros vaporizadores son imprecisos y no están compensados para cambios de temperatura ni calibrados para uso de un agente.

Por ello, no permiten conocer las concentraciones anestésicas que recibe el paciente. Estos vaporizadores se utilizan de forma exclusiva dentro de circuitos circulares asociados a técnicas anestésicas que utilizan caudales muy reducidos de O_2.

Tubos orotraqueales y mascarillas

Las mascarillas adaptables a la cara del animal se utilizan para inducir la anestesia de forma inhalatoria. Las mascarillas suelen tener forma de embudo y es conveniente que sean maleables para adaptarse perfectamente al rostro del animal. Pueden ser transparentes, con el fin de controlar mejor su aplicación y poder detectar la presencia de material regurgitado. Las mascarillas se aplican sobre cualquier circuito anestésico, aunque preferentemente se acoplan a sistemas sin cal sodada.



Mascarilla de inducción anestésica adaptable

Los tubos orotraqueales permiten controlar la vía aérea del paciente, reducen el espacio muerto anatómico, posibilitan la realización de respiración asistida de forma eficiente (sin fugas) y reducen el riesgo de neumonía tras regurgitaciones y aspiración de contenidos estomacales. Todos los animales deberían de intubarse de cara a la anestesia general, incluso si esta se realiza con agentes inyectables.

Vaciado del circuito (scavenging)

Se han publicado estudios diversos que indican que la exposición crónica a gases anestésicos residuales afecta adversamente

a la salud del personal expuesto. Esta exposición crónica ha sido relacionada con la aparición de problemas hepáticos y renales, inmunosupresión, depresión de la médula ósea, abortos, anomalías fetales, cáncer, jaquecas e irritabilidad. A pesar de que muchos de estos estudios no aportan resultados concluyentes, sabemos que los productos más peligrosos y que se asocian con la aparición de problemas potenciales son el oxido nitroso y los agentes halogenados (como el halotano y el isofluorano, muy utilizados en veterinaria).

Aunque no hay actualmente legislación respecto a la cantidad máxima de gases anestésicos residuales en España, los niveles máximos propuestos (que son los máximos admitidos en Estados Unidos) son para los anestésicos hidrocarburados halogenados (isofluorano, halotano, sevoflurano y desfluorano) de 2 ppm y de 25 ppm de NO_2, cuyo máximo se reduce a 0,5 ppm cuando se combina con los anteriores.

Por ello, se deberían hacer pruebas de concentración de los gases que se han escapado al medio ambiente en todas las instalaciones anestésicas (incluyendo las salas de recuperación) de forma ocasional (se aconseja como mínimo una vez al año) y, de forma ideal, el anestesista debería llevar un dosímetro que analice la exposición a los gases que ha sufrido.

En veterinaria existen distintos mecanismos apropiados para el vaciado de los circuitos pero con los que hay que tener cuidado para asegurar que su uso no tenga un efecto adverso sobre el paciente.

Vaciado pasivo:

Se realiza mediante tubos que parten de la válvula de espiración hacia el exterior del circuito. Es un sistema barato de instalar pero que no es totalmente efectivo, produce un aumento importante de la resistencia espiratoria pudiendo incluso obstruir la espiración. Actualmente no es un sistema aceptable.

Vaciado pasivo con absorción:

El tubo de vaciado parte desde la válvula de espiración y va a un recipiente que contenga carbón activado que proporciona una absorción efectiva de los hidrocarburos halogenados. Son sistemas simples y portátiles que permiten llenar un hueco cuando se mueve al paciente conectado a la máquina anestésica. Sin embargo produce una gran resistencia, necesita cambios frecuentes y no absorbe N_2O.

Vaciado activo:

Un aspirador central succiona los gases desde la válvula de espiración a un mínimo de 30 L/min. Es un método muy efectivo además de que produce una resistencia mínima a la respiración (aunque necesita otro sistema que aporte aire a la habitación) pero es muy caro de instalar.

Vaciado activo con absorción:

Como su nombre indica es una mezcla entre la succión del vaciado activo y la neutralización por lo que es el mejor método de todos.

MONITORIZACIÓN ANESTÉSICA

La monitorización perioperatoria puede definirse como la aplicación de las técnicas físicas o instrumentales que permiten observar y vigilar, de forma continua o intermitente, la evolución de las variables fisiológicas (funciones cardiovascular, respiratoria y termorreguladora) y la profundidad del plano anestésico, en el periodo perianestésico.

La monitorización tiene el propósito de cubrir tres grandes objetivos:

- Reconocer accidentes y complicaciones y sus causas.
- Considerar su gravedad y opciones terapéuticas.
- Valorar la respuesta al tratamiento.

Las mayoría de las drogas anestésicas inducen cambios progresivos (excepto en el periodo de inducción) en el sistema nervioso central, cardiovascular y respiratorio. Por lo tanto, la monitorización debe permitir identificar de forma temprana las tendencias negativas de los parámetros fisiológicos, interpretarlas correctamente, y adoptar medidas terapéuticas, mientras la situación sea todavía reversible.

«*La monitorización debe ir acompañada de la posibilidad de hacer algo, de corregir situaciones comprometidas*».

Algunas de las muertes que ocurren en el periodo anestésico van a ser inevitables, pero otras no son más que la suma de una serie de fatalidades, que detectadas y tratadas a tiempo, gracias a las técnicas de monitorización, no desembocarían en un final fatal.

Las técnicas de monitorización se recogen en dos grandes grupos. La monitorización física, que utiliza los sentidos, y está basada

en las técnicas de exploración convencional como la inspección, la palpación y la auscultación, y la monitorización instrumental, basada en el empleo de dispositivos electrónicos sofisticados. Estos últimos, son capaces de medir y procesar parámetros fisiológicos, que expresados de forma visual analógica o digital, permiten su análisis de forma directa e inmediata, ofrecen opciones de señalización con alarmas visuales o sonoras, o de grabación o registro, y son válidos para la investigación o la atención de demandas por accidentes.

La aplicación periódica de técnicas físicas presenta limitaciones ya que el umbral de atención del anestesista disminuye a lo largo del tiempo y es difícil compatibilizar con cirugías en las que el campo operatorio, cubierto de paños e instrumental estéril, limita la exploración. Además, el veterinario actúa en muchos casos como anestesista y cirujano, por lo que su concentración se focaliza más en el trabajo quirúrgico que en el seguimiento de la anestesia.

La monitorización física es subjetiva a la hora de evaluar determinados parámetros como el color de las mucosas o de la sangre, o la calidad y fuerza del pulso. Además, en ocasiones se trata de indicadores muy lentos a la hora de diagnosticar problemas específicos (las mucosas se tornan cianóticas a $PaO_2 < 50$ mmHg, cuando ya se ha establecido una hipoxia grave). La monitorización instrumental expresa, de forma objetiva, parámetros que se escapan a nuestros sentidos ($ETCO_2$).

En resumen, la monitorización instrumental tiene ventajas ya que la vigilancia del paciente se realiza de forma objetiva, continua e infatigable mediante aparatos electrónicos denominados, en general, «monitores», si bien también tiene algunas limitaciones, como la necesidad de una formación suficiente para su uso e interpretación de los datos que ofrece, o su elevado coste. Y aunque en este sentido tendremos en cuenta que la seguridad no tiene precio, sí deberíamos tener criterio para seleccionar el monitor ideal.

Este debería aportar datos de forma sencilla, no invasiva, regular y con alarmas de máximos y mínimos. Debe tener un coste económico razonable y las medidas repetidas no deben suponer gastos adicionales. Los datos aportados deben ser fiables, veraces, completos y no permitir interferencias. Deben usar detectores resistentes de fácil colocación y recolocación y que no interfieran con el campo quirúrgico, en los movimientos del enfermo hospitalizado, con los catéteres, las sondas y otros equipos médicos. Idealmente deben medir varios parámetros combinados de forma que se mantengan vigiladas las diversas funciones orgánicas desde un punto de vista múltiple.

Podemos distinguir también entre técnicas de monitorización no invasivas e invasivas. Las técnicas no invasivas incluyen a las que recogen información que puede observarse de forma aparente e inmediata sin la utilización de equipos sofisticados (p. ej., contar la frecuencia respiratoria, medir el tiempo de relleno capilar), así como a las que utilizan monitores que recogen información directamente de superficies cutáneas o mucosas (p. ej., electrocardiografía, pulsioximetría, presión arterial no invasiva). Las técnicas invasivas se caracterizan por recoger información a partir de la colocación de elementos dentro del organismo (generalmente catéteres para medir la presión arterial, presión de la arteria pulmonar, presión venosa central, gasto cardiaco, saturación de sangre venosa mixta, etc.). Las técnicas invasivas son muy precisas aunque generalmente su costo es muy superior a las no invasivas.

En cualquier caso, la utilización de equipos complejos no debe distraer la vigilancia directa y permanente del animal, por parte del anestesista, quien por supuesto no debe olvidarse de sus sentidos y de la observación clínica.

Pero, sea cual sea la técnica empleada, el anestesista nunca confiará exclusivamente en un único parámetro fisiológico para determinar el estado del paciente, sino que debe contemplar la evolución en conjunto de aquellas variables que haya escogido en función de la situación quirúrgica concreta.

Las funciones vitales a monitorizar durante la anestesia dependen del estado del animal, siendo las principales:

A. Plano o profundidad anestésica (nivel de inconsciencia o de anestesia).
B. Función respiratoria.
C. Funciones cardiaca y circulatoria.
D. Temperatura.
E. Otros

Pueden establecerse diversos niveles de monitorización dependiendo de los sistemas estudiados y si esta monitorización es continua o intermitente. Normalmente, cuanto más gravedad presenta un animal (ASA III, IV, V) mayor es la necesidad de monitores, p. ej,. un animal grave, en estado de *shock*, sometido a cirugía de urgencia, puede requerir comprobar, además de los datos básicos, el ECG, la presión arterial y la presión venosa central.

En anestesiología humana existen unas normas de obligado cumplimiento sobre monitorización mínima para anestesias gene-

rales, recogidas en las *Recomendaciones de la Sociedad Española de Anestesiología* (1990). Hoy día no existe nada semejante en medicina veterinaria y el nivel y tipo de monitorización quedan al criterio del anestesista o cirujano que sea responsable de la intervención quirúrgica. Se podrían citar no obstante tres niveles de monitorización:

Nivel 1: Con la ayuda de los sentidos y un estetoscopio (la más habitual en cirugía veterinaria). El ojo (observación) y el dedo (palpación) suelen constituir los mejores y más económicos monitores.

Nivel 2: Además de lo anterior, observación continua de la frecuencia cardiaca e intermitente de la presión sanguínea, ECG, y la PVC en animales potencialmente hipovolémicos, como en el caso de un paciente politraumatizado con gran pérdida de sangre. Actualmente puede considerarse la pulsioximetría como un monitor económico de gran utilidad.

Nivel 3: En algunos casos de cirugía mayor o enfermos graves, la monitorización intermitente puede ser insuficiente siendo necesaria una continua.

Otros parámetros alternativos para monitorizar son: la producción de orina o los análisis intraoperatorios de bioquímica sanguínea (p. ej., en un animal diabético el control de la glucemia) y hematología (p. ej., una gran pérdida de sangre que pudiera requerir una transfusión intraoperatoria), entre otros. Situaciones especiales pueden requerir monitorizaciones especiales.

Nivel de inconsciencia o profundidad anestésica

El objetivo principal de la anestesia es que el animal carezca de cualquier tipo de percepción, sea dolorosa o no, manteniendo sus otras constantes fisiológicas intactas. Por ello debemos asegurarnos de que los anestésicos administrados cumplan ese objetivo optimizando las dosis y evitando tanto subdosificar como sobredosificar

El plano anestésico requerido en cada situación, va a depender de la especie animal (la oveja es mucho más tolerante a la manipulación que otros como el conejo), del tipo de procedimiento quirúrgico (existen procedimientos quirúrgicos más dolorosos, como la incisión en una cápsula articular, la tracción sobre vísceras, la manipulación de fracturas o la estimulación perióstica), y de la respuesta individual al estímulo quirúrgico. Por ello el anestesista debe reevaluar cada situación y ajustar el plano anestésico deseado.

Las técnicas observacionales**,** basadas en el uso de nuestros sentidos que ayudan a valorar el plano anestésico, incluyen el nivel de relajación muscular, la actividad refleja, y las respuestas fisiológicas a la manipulación quirúrgica.

1. Relajación muscular

Esta puede monitorizarse valorando el tono mandibular, aunque existen variaciones entre las distintas especies, según el tamaño mandibular y la fuerza de los maseteros. Y así resulta fácil de valorar en perros y gatos, pero mucho más difícil en roedores, ovejas y cerdos. En general, siempre que un animal anestesiado intente cerrar su boca cuando ejerzamos una leve tracción sobre su mandíbula, significará que precisa una profundización del plano anestésico.

La presencia de «movimiento intencional» ha sido considerada tradicionalmente como indicativo de que el plano debe ser profundizado. Pero es muy importante distinguir esos movimientos de aquellos espontáneos, como los provocados por la ketamina, que nada tienen que ver con el estímulo doloroso.

2. Reflejos

Los reflejos, como los oculares se usan también como indicativos de la profundidad anestésica, aunque no serán válidos al emplear relajantes musculares. En este caso se atenderá al lagrimeo y a la salivación.

El reflejo palpebral presenta variabilidad según las especies. En la mayoría de ellas se pierde en planos anestésicos más superficiales de lo que ocurre en los conejos. Y además está influenciado por el agente anestésico empleado. Se pierde antes con el empleo de barbitúricos y agentes volátiles, pero se mantiene con el empleo de la ketamina.

La posición del globo ocular es un signo que revela los cambios de plano anestésico, respondiendo, en pequeños animales, a un patrón similar cuando se emplean anestésicos como tiopental, propofol, halotano e isofluorano, pero conviene combinar este signo con el mantenimiento del reflejo palpebral y otros signos. Así, el nistagmo y lagrimeo, junto a la posición centrada del globo ocular y el mantenimiento del reflejo palpebral y conjuntival, y la contracción pupilar, indican aligeramiento de la profundidad anestésica. Al profundizar a un plano quirúrgico, el globo gira ventromedialmente, pero de nuevo se centra al avanzar el nivel anestésico, pero ahora sin existencia de reflejo palpebral y con midriasis. El reflejo corneal debe permanecer aunque disminuido.



Rotación de globo ocular

La ausencia de reflejo corneal indica probablemente que la anestesia es muy profunda. En este caso cabría esperar también una marcada depresión respiratoria (hipoventilación e incluso apnea) y cardiovascular (hipotensión).

El mantenimiento del tono muscular hace que el ojo permanezca en una posición central cuando el paciente ha sido anestesiado con ketamina.

Tendremos en cuenta que en ciertas especies como los rumiantes, se mantiene el reflejo corneal en planos quirúrgicos de la anestesia, mientras que está a menudo ausente en los planos quirúrgicos para perros y gatos.

El reflejo de estación (intento de incorporarse sobre las extremidades), el reflejo deglutorio, el palpebral, el anal, el podal (por compresión de la uña de los dedos o del pliegue interdigital), y los de punción/compresión de la cola y oreja (movimiento de sacudida de la cabeza al pinzar el pabellón auricular), nunca deberían estar presentes en un plano anestésico quirúrgico en los pequeños animales de laboratorio.

3. Respuetas a la manipulacion quirúrgica

Existen también respuestas fisiológicas a la manipulación quirúrgica, como las variaciones de las frecuencias respiratoria y cardiaca,

y presión arterial que, si no van acompañadas de la existencia de movimiento intencional, pueden ser indicativas de aligeramiento o profundización del plano anestésico.

Pero a su vez estas respuestas autonómicas están muy influenciadas por las agentes farmacológicos empleados. De nuevo resulta muy conveniente la valoración conjunta de diferentes variables, para interpretar correctamente aquellos signos.

Monitorización respiratoria

La monitorización respiratoria trata de determinar la eficacia de este sistema para captar oxígeno (oxigenación) y eliminar dióxido de carbono (ventilación), y resulta imprescindible, no solo por ser un sistema vital para el individuo, sino porque la mayor parte de los agentes anestésicos lo deprimen, y suprimen sus sistemas de control.

El organismo tiene un complejo sistema de retroalimentación para el control de las funciones del sistema respiratorio; por un lado tenemos quimiorreceptores en el sistema nervioso central, a nivel de la médula oblongada que detectan los niveles de CO_2, y que cuando se produce una elevación de estos niveles (hipercapnia) producen un estímulo de la ventilación. Por otro lado tenemos quimiorreceptores en los cuerpos carotideos que detectan las concentraciones de O_2. Si bajan los niveles de O_2, estos receptores estimulan la respiración.

Tanto la elevación del CO_2 como el descenso del O_2 estimulan la respiración, pero lo hacen por vías diferentes.

La anestesia general deprime los receptores medulares del CO_2 de manera que se puede acumular este gas sin «que se note» y sin que se estimule la respiración para compensarlos. Es posible acumular CO_2 y llegar a una acidosis respiratoria durante la anestesia.

La anestesia general, por el contrario, no deprime los receptores carotideos, de manera que si baja la concentración de O_2, estos receptores lo detectan y estimulan la respiración inmediatamente, incluso durante la anestesia. Es más difícil que se produzcan hipoxias en la anestesia general siempre que las vías respiratorias están permeables, exista una concentración de O_2 en el aire inspirado y haya una ventilación mínima adecuada, aunque también se da por supuesto que en ciertos planos anestésicos demasiado profundos se pierde esta capacidad de compensación. En general es más útil contar con un monitor de acumulación de CO_2 que con un monitor de niveles de O_2.

Una manera sencilla y rápida, aunque poco precisa de vigilar esta función, es determinar el color de las mucosas, frecuencia respiratoria, movimientos respiratorios y del balón respiratorio del equipo de anestesia. Los movimientos torácicos y abdominales nos dan pistas de la profundidad de la anestesia o de la presencia de obstrucciones de las vías respiratorias. Pero también se dispone de medios más complejos.

1. Patrón respiratorio (frecuencia y profundidad):

En general, una frecuencia respiratoria baja indica depresión respiratoria. Sin embargo, una frecuencia respiratoria superior sin un adecuado volumen tidal (respiración superficial) también desemboca en hipoventilación.

La observación de la frecuencia y profundidad respiratoria nos indica si hay un patrón respiratorio normal. Podemos obtener la frecuencia respiratoria y además valorar la profundidad de la respiración:

- Contando directamente sobre el tórax del animal.
- Observando los movimientos del balón de acumulación en los circuitos respiratorios de anestesia inhalatoria.
- Auscultando al animal.



Balón de acumulación del circuito respiratorio

Pero en los pequeños animales de laboratorio (roedores) puede ser difícil valorar visualmente estos parámetros.

Existen espirómetros sencillos, de frecuencia y apnea, como el ap-Alert®, o el resp-Alert®, que se conectan mediante una sonda al tubo orotraqueal, y emiten una señal acústica ("bip") cada vez que el animal espira, informando así de la frecuencia respiratoria. Todos los equipos permiten programar las alarmas, indicando el tiempo de apnea que se permite al paciente antes que se active el indicador acústico de alerta de apnea.

Estos monitores no nos indican el volumen de aire espirado o inspirado ni los valores en sangre de oxígeno o anhídrido carbónico, pero siempre nos aportan una información de cierto valor con un coste muy pequeño y una gran sencillez de manejo. Sin embargo, no funcionan bien en animales pequeños con poco volumen corriente o tidal.

Otra forma de monitorizar intraoperatoriamente la frecuencia respiratoria, es mediante un fonendoscopio esofágico o precordial. Así, la colocación de una sonda a nivel esofágico (a la altura de la carina) acoplada a un fonendo convencional es otra forma asequible y económica de vigilar fenómenos cardiorrespiratorios básicos. También se puede sustituir la campana del fonendoscopio y conectarla a un amplificador de sonido para escuchar los sonidos cardiorrespiratorios mientras se opera, pero en general no aportan ninguna ventaja sobre los monitores de apnea.

2. Volumen tidal o corriente

La cantidad de gas que ingresa en el tracto respiratorio durante un ciclo respiratorio se denomina volumen corriente o tidal (Vt.). El volumen minuto (Vm.) es el resultado del producto entre la frecuencia respiratoria y el Vt.

El volumen inspirado/espirado puede estimarse de forma subjetiva atendiendo a la amplitud de los movimientos respiratorios de la caja torácica y de la bolsa de reserva del circuito anestésico. No se debe valorar exclusivamente con el movimiento torácico, ya que este puede estar muy aumentado en animales con obstrucción de la vía aérea, o con EPOC. Incluso en los rumiantes, con mucha tendencia a desarrollar timpanización, la presión de las vísceras abdominales puede generar también insuficiencia respiratoria con el consiguiente incremento de movimientos respiratorios. Por ello la observación del movimiento torácico debe ir acompañada de la vigilancia de la bolsa reservorio.

Sin embargo, existen espirómetros de mayor complejidad, integrados o no en los monitores multiparamétricos, que nos informan con exactitud a cerca del volumen tidal (Vt.) y volumen minuto (Vm.), aunque en pequeños roedores su uso presenta limitaciones ante su escaso volumen tidal (10 mL/kg de Vt. y 100-250 mL/min de Vm. en rata; 5 mL/ratón de Vt. y 25-30 mL/min. de Vm.), y ante las dificultades de la intubación endotraqueal estanca.

En los animales de mayor tamaño, el volumen tidal debe ser de 10 a 15 mL/kg, lo cual, teniendo en cuenta los valores normales de frecuencias respiratorias (8-20 respiraciones/minuto), debe darnos unos valores de volumen-minuto de 150-250 mL/minuto. Un volumen tidal bajo se puede compensar con una frecuencia respiratoria alta del mismo modo que una frecuencia respiratoria baja se puede compensar con un volumen tidal alto, en ambos casos, solo hasta cierto punto.

Cuando tenemos un valor de Vm. menor de 100 mL/minuto hay que plantearse inmediatamente una respiración asistida controlando el volumen de cada respiración y el número de respiraciones que tienen lugar por minuto.

Puede haber una pequeña diferencia entre controlar el volumen minuto inspiratorio (volumen de aire inspirado) y el volumen minuto espiratorio (volumen de aire espirado). Es preferible colocar el sensor del espirómetro en el tubo espiratorio del paciente ya que tenemos la seguridad de que todo el aire que pase por allí proviene sin duda del paciente, mientras que si lo colocamos en el tubo inspiratorio, no podemos saber con la misma seguridad que todo el aire que pase por allí llegará a los pulmones de nuestro paciente.

Los espirómetros tienen un inconveniente; miden los gases que entran y salen de los pulmones, pero no controlan la «composición» de ese aire y no indican absolutamente nada sobre el intercambio de gases en los pulmones y qué está ocurriendo en la sangre con el O_2 y el CO_2. Sin embargo la eficacia ventilatoria (eliminación de CO_2 desde la sangre en capilares pulmonares) es directamente proporcional al volumen minuto (Vt. x Frec. resp), o lo que es lo mismo, la presión parcial de CO_2 en sangre arterial, es inversamente proporcional al volumen minuto. La PCO_2 es el mayor estímulo del centro respiratorio en el cerebro, lugar donde los anestésicos ejercen su efecto depresor. Una disminución del volumen minuto puede ser debida a un plano anestésico excesivamente profundo, o a una menor producción de CO_2 por un descenso metabólico,

como ocurre en la hipotermia. Un incremento en PCO_2, por encima de 60 mmHg, puede significar la necesidad de incrementar el VM, o la necesidad de aliviar el plano anestésico

3. Coloración de las membranas mucosas

La aparición de cianosis en las mucosas es indicativa de hipoxemia, pero la ausencia de esta no implica que el animal esté correctamente oxigenado. Ya que la aparición de la cianosis no es evidente hasta que al menos existan 5 g/dL de oxihemoglobina (rangos normales de contenido de hemoglobina en sangre en perro 12-18 g/dL; gato 8-15 g/dL). Incluso en estados anémicos la hipoxemia será más severa cuando se manifieste con cianosis.



Exámen de mucosca gingival

Saturación de oxígeno de la hemoglobina (%) «pulsioximetría» (SpO_2):

Frente a la exactitud de las medidas por análisis de gases en muestras arteriales, se ha desarrollado una tecnología que permite estudiar la restante porción de oxígeno sanguíneo: en lugar de medir el oxígeno libre disuelto en la sangre, se puede estudiar el oxígeno ligado a la hemoglobina (porcentaje de oxihemoglobina). Los pulsioxímetros miden la saturación parcial de O_2 en sangre arterial (SpO_2 o HbO_2%) de forma continua, no invasiva e in vivo. Nos informan de forma indirecta sobre el estado de la ventilación

pulmonar. Como inconveniente presentan el hecho de no ser capaces de diferenciar entre los distintos derivados de la hemoglobina: O_2Hb, Hb, COHb, MetHb.

Los pulsioxímetros disponen de sensores de luz roja e infrarroja, que deben colocarse en una zona de piel libre de pelos y de pigmentación; una mucosa no pigmentada y de pequeño grosor será la mejor localización. Pueden estar montados sobre pinzas (para colocar generalmente sobre la lengua o labio en perros y cerdos, o en oreja en gatos o conejos), anillos (para colocar sobre el dedo en humana) o sondas rectales (muy útiles en gatos ya que estos tienen espículas cornificadas en la lengua que dificultan un buen contacto sobre esta mucosa o animales con mucosas pigmentadas con melanina). En ocasiones, también se aplican directamente sobre la piel depilada de la oreja, dedos o extremidades sobre todo en pacientes de capa blanca.



Sensor de plsioximetría del perro

Los sensores del pulsioxímetro (fotodetector y emisor) emiten y recogen luz roja e infrarroja a longitudes de onda de 660 y 940 nm (correspondientes a los espectros de absorción de la oxihemoglobina y desoxihemoglobina) en forma de pulsos, detectando la diferencia de absorbancia de cada tipo de hemoglobina, y procesan esta información presentando en su pantalla un valor numérico que se corresponde con el porcentaje de hemoglobina saturada de oxigeno en sangre arterial.

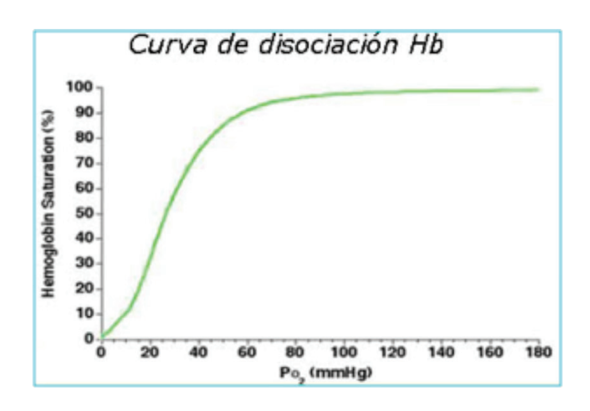


Sensor de pulsioximetría en lengua de cerdo

En condiciones normales la hemoglobina de la sangre que abandona los pulmones tiene un índice de saturación del 97% que se corresponde con 100 mmHg como PaO_2. Si la relación entre ambos contenidos (presión parcial de oxígeno y hemoglobina saturada) fuera lineal, bastaría una conversión matemática para conocer la PaO_2 cuando tengamos la HbO_2%, pero desgraciadamente la relación no es lineal y cuando tenemos HbO_2% bajas, no podemos conocer correctamente la PaO_2. Sin embargo en ciertos niveles, si que podemos hacer una conversión directa, por fortuna, tales niveles son los valores «normales» a mantener durante la anestesia.

Si se recuerda la curva sigmoide de la saturación de la hemoglobina, ya sea medida de forma incruenta o cruenta (SpO_2 o SaO_2), esta es función de la PaO_2. En condiciones normales los pacientes anestesiados que respiren gases enriquecidos con oxígeno suelen presentar registros de SpO_2 de 95-100% (98%=90 mmHg). Debiendo mantenerse por encima de un 90% de HbO_2%, ya que en ese rango, la PaO_2 es comparable de forma directa al valor indicado en el monitor, siendo valores exactamente iguales cuando la HbO_2% supera un 95%.

Valores de saturación del 90% son indicativos de hipoxia leve, y se corresponden a valores de PaO_2 de 60 mmHg, y por debajo de 85% (55 mmHg) de hipoxia severa, que no debe mantenerse por más de dos minutos ante el riesgo de producir muerte celular. Los estados de hipoxia muy grave y cianosis, evidenciable por la coloración



azulada oscura de las mucosas y sangre, se detectan tardíamente cuando los valores de SpO_2 son inferiores a 60 %.

Adicionalmente a la medida de la saturación de la hemoglobina, la mayoría de los equipos controlan además el pulso periférico.



Lectura de saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca, mediante pulsioximetría

La pulsioximetría presenta limitaciones y arroja medidas erróneas en casos de meta y carboxihemoglobinemia, hipotensión, hipotermia o incremento de la resistencia vascular periférica, ya que es muy dependiente de una correcta perfusión periférica. El temblor o movimiento del animal, o una luz exterior brillante pueden interferir con la sensibilidad de la sonda.

Si la frecuencia cardiaca o pulso periférico es diferente de la ofrecida por el pulsioxímetro, desconfiaremos de la lectura ofrecida de SpO_2.

Finalmente hay que recordar que la cantidad de oxigeno arterial no es solo función de la saturación arterial de la hemoglobina, sino

sobre todo de la cantidad de hemoglobina y del gasto cardiaco. Por tanto, un animal anémico o con un gasto cardiaco reducido puede sufrir una hipoxia muy severa a pesar de que su hemoglobina este saturada al 100%.

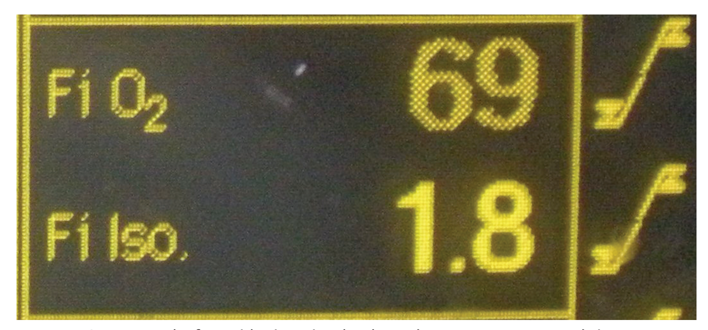
La pulsioximetría es por tanto una técnica valiosa para detectar de forma precoz situaciones de hipoxia, alteraciones del pulso y frecuencia cardiaca, y para valorar la eficacia de terapias con oxígeno. Sin duda, junto con el monitor de apnea, debería ser contemplada como el primer escalón necesario en monitorización en pacientes bajo anestesia general.

Para su empleo en roedores, el dispositivo debe tener un límite de frecuencia superior a 350 latidos por minuto (lpm.), y será muy importante que se mantenga una correcta circulación periférica, para lo que es imprescindible una temperatura corporal adecuada.

Existen hoy dispositivos específicos para su empleo en roedores, como el MouseOx® Pulse-Oximeter, que es capaz de utilizarse como monitor cardiopulmonar o como monitor intraoperatorio ofreciendo una gran variedad de información.

5. Concentración inspirada de gas de soporte respiratorio: Fracción inspirada de oxígeno (PiO_2, FiO_2)

Se define la FiO_2 como la concentración final inspirada de oxígeno, y se suele expresar como porcentaje de oxígeno en la mezcla de gases anestésicos inspirados por el paciente. El conocimiento de este parámetro es imprescindible cuando se emplean circuitos con reinhalación (cerrados) o si se administra N_2O. No debería realizarse anestesia general con valores de FiO_2 inferiores a 0,3, o sea con mezclas gaseosas con un contenido en oxígeno inferior al 30 %. De esta forma se garantiza que la máquina no esta suministrando una mezcla hipóxica.



Lectura de fracción inspirada de oxígeno y gas anestésico

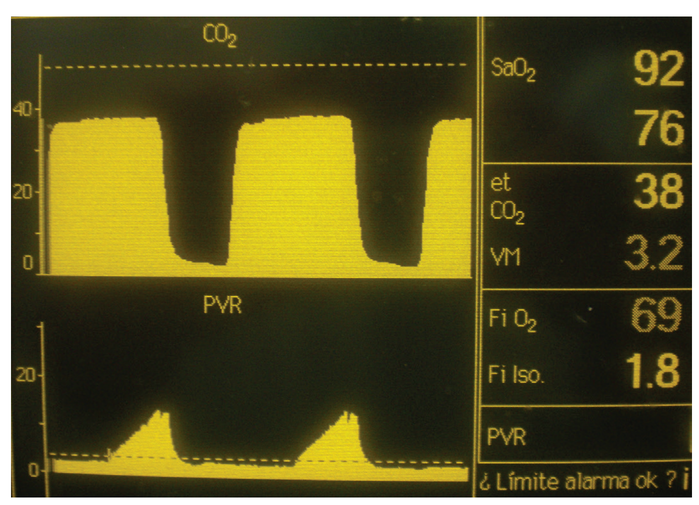
En el mercado se ofertan equipos multiparamétricos que disponen de un electrodo llamado de Clarke, que mide la concentración media del O_2 al final del tubo endotraqueal.

6. Capnografía - Capnometría (Fracción espiratoria final de CO_2 ; FEFCO$_2$, o ETCO$_2$ «end-tidal» CO_2).

La capnografía es una técnica de monitorización no invasiva, y continua, que ofrece el registro gráfico de las concentraciones de dióxido de carbono en los gases eliminados en cada uno de los ciclos respiratorios, y que, indirectamente, valora la eficacia de la ventilación, el estado hemodinámico y metabólico.

Los capnómetros miden la frecuencia respiratoria y la presión parcial de CO_2 en los gases espirados (expresada en %, mmHg o kPa) mostrando valores numéricos en su pantalla. En ocasiones, estos dispositivos forman parte de un capnógrafo, que muestran también la gráfica de la concentración de CO_2 del aire inspirado/espirado, en forma de onda (capnograma). Estas curvas se pueden presentar en pantalla, con posibilidad de grabarlas en la memoria del equipo o bien pueden presentarse en una gráfica de papel milimetrado termosensible.

La capnometría estima indirectamente la presión parcial de CO_2 en las arterias (PaCO$_2$) mediante el registro de la concentración de CO_2 en el aire espirado. En condiciones en que los fenómenos



Curvas de capnograma y presión de vía aérea, con lectura de saturación de oxígeno, capnometría y concentración de gases inspirados

de ventilación/perfusión pulmonar sean normales, dada la escasa separación entre los capilares y el aire en los alveolos, se puede asumir que las presiones parciales de CO_2 al final de la espiración son semejantes a la $PaCO_2$ y a la presión alveolar de CO_2.

De este modo, informa directamente de la mecánica de la ventilación, de la frecuencia respiratoria y del estado de la membrana alveolar, y de modo indirecto sobre el aparato cardiovascular, posible obstrucción de vías aéreas y problemas mecánicos del circuito anestésico.

El valor normal de la $FEFCO_2$ debe aproximarse a 44 mmHg (30-40 mmHg; o 3,9 - 5,2% si se expresa como porcentaje del volumen; y en el sistema métrico 3,9-5,3 kPa). Normalmente el valor medido es de 3-4 mmHg menor a la verdadera presión parcial de CO_2 arterial, ya que la fracción espiratoria final de CO_2 queda dilucida por el gas del circuito respiratorio, variando en función del índice ventilación/perfusión, e incrementándose en situaciones de patología pulmonar obstructiva, edema y enfisema. En pacientes sin graves patologías respiratorias, esta diferencia es poco trascendente.

Estos dispositivos recogen una muestra de gases que circula por el tubo endotraqueal, analizándola en el aire inspirado y espirado, en base al espectro de absorción infrarroja del CO_2 (4,28 Qm). Cuanto más CO_2 haya en la muestra, más luz infrarroja se absorbe y, por tanto, menos luz infrarroja es detectada en el sensor del equipo. Aunque de menor uso, existen otros equipos cuyo funcionamiento se basa en la espectrofotometría de masas, en la técnica de dispersión o espectrografía de Raman, o en técnicas colorimétricas.

Pueden utilizarse capnógrafos de flujo principal, que son capnógrafos convencionales, en los que la sonda se sitúa en el TET. Este sistema solo es válido para el conejo y cobaya, y en general para animales de más de 400 g. Para los de menor tamaño se debe disponer de adaptadores pediátricos o neonatales, o utilizar capnógrafos de flujo lateral, en los que se reduce al mínimo el espacio muerto y es posible su empleo en animales no intubados.

El flujo debe adecuarse a volúmenes minuto del orden de 100-200 mL/min para las ratas. Para los animales de hasta 50 g como el ratón, se deben utilizar microcapnógrafos especiales, capaces de valorar flujos de 10-50 mL/min, con flujos de aspirado de 5 o 20 mL. Además han de tener tiempos de respuesta muy rápidos, del orden de 120 a 150 mS.



Sonsa de capnometría en tubo endotraqueal

Además de proporcionarnos información acerca del estado ventilatorio del animal, esta monitorización también puede ser útil para detectar alteraciones del tubo endotraqueal (TET), tales como su desconexión del circuito respiratorio, su plegado u obstrucción. La capnografía también puede advertir de forma temprana del desarrollo de la hipertermia maligna del cerdo, en la que se produce una rápida elevación de la $FEFCO_2$ como reflejo del incremento metabólico, y por tanto de la producción de este gas, que precede al fatal incremento de la temperatura corporal.

Para obtener esta información, se deben analizar las siguientes características en la curva del capnograma:

Altura. Depende directamente de la $ETCO_2$ (valores en perro anestesiado = 30-40 mmHg; 3,9% - 5,2%).

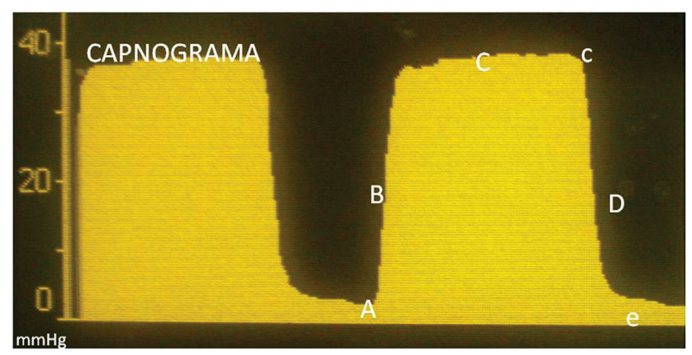
Amplitud. Depende directamente de la frecuencia respiratoria. A mayor amplitud, menor frecuencia.

Ritmo. Depende del centro respiratorio o del ventilador mecánico.

Línea basal. En el capnograma normal debe descender a nivel 0; eso quiere decir que no existe reinhalación y que la mecánica respiratoria del animal, el circuito y los parámetros fijados en el ventilador son correctos.

Forma. Solo existe una onda normal, las variaciones deben ser investigadas:

Esta onda puede valorarse a dos velocidades: a 12,5 mm/s o en tiempo real, o a 25 mm/s, analizándose entonces la tendencia. Las fases de dicha onda son las siguientes:



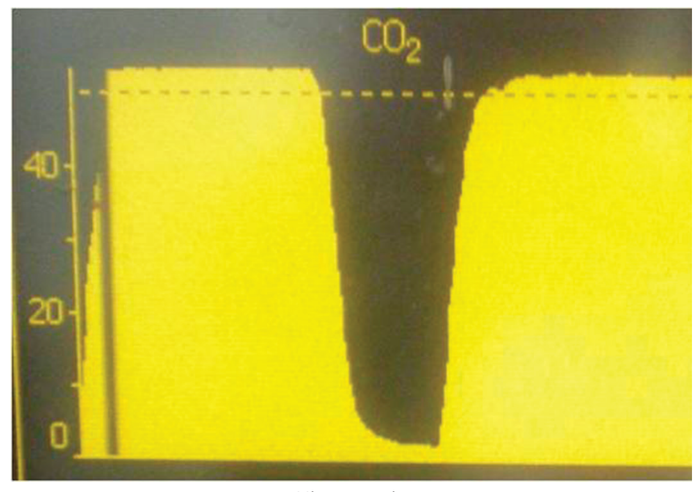
Fases de la curva del capnograma

A. No existe ascenso de CO_2. Representa el inicio de la espiración. Se trata de aire que procede del espacio muerto anatómico y del circuito anestésico, y por ello no contiene anhídrido carbónico, ya que no ha sufrido intercambio gaseoso puesto que no ha llegado a los alvéolos.
B. Ascenso rápido del $CO_{2.}$ Representa una mezcla de gases procedentes de la última porción del espacio muerto (en cantidad decreciente) y de aire alveolar (en cantidad creciente) que si ha participado del intercambio gaseoso. Empieza a eliminarse CO_2 y su presión parcial va incrementándose de forma muy rápida.
C. Progresivo ascenso del $CO_{2.}$ En esta zona de meseta el aire espirado es gas exclusivamente alveolar. Por ello contiene abundante carga de CO_2. El punto máximo de la meseta es el punto c que representa la fracción espiratoria final de CO_2 (FEF CO_2, o $ETCO_2$). Este $ETCO_2$ se aproxima mucho a la Pa CO_2 (presión arterial de CO_2), puesto que se mide cuando el animal exhala aire alveolar puro.
D. Corresponde a la fase inspiratoria. La tasa de CO_2 cae rápidamente y debe llegar a cero (e) ya que el gas inspirado no suele contener CO_2. En caso de que un paciente se mantenga anestesiado con un circuito respiratorio con cal sodada, la presencia de CO_2 en esta zona del capnograma (reinhalación), se manifiesta con la elevación de la línea basal, indicando

que la capacidad filtrante de la cal se esta agotando. Otra posibilidad es que se estén utilizando flujos accidentalmente bajos de gases frescos, o que existan fallos en las válvulas de la máquina anestésica o del circuito.

El interés de la capnografía/capnometría es obvio en pacientes que respiran de forma fisiológica, y durante la realización de técnicas de respiración controlada o asistida. En este último caso, permite ajustar de forma objetiva la frecuencia respiratoria, el volumen tidal y la presión positiva inspiratoria para mantener a los pacientes en condiciones de normocapnia (35-45 mmHg).

La capnometría/capnografía permite detectar situaciones de **hipercapnia** moderada (55 mmHg) o grave (> 65 mmHg) que en pacientes con respiración espontanea indican un estado de hipoventilación, y la necesidad de iniciar una ventilación artificial.



Hipercapnia

Las situaciones de **hipocapnia** (25-30 mmHg) denotan situaciones de hiperventilación, y solo son deseables en cirugías intracraneales o en situaciones de traumatismos craneoencefálicos para reducir la perfusión del SNC y reducir o evitar situaciones de edema cerebral. El capnograma característico de la hiperventilación muestra una fase C sin pendiente. En estos animales los alveolos vaciados al final de la fase espiratoria contendrán prácticamente la misma cantidad de CO_2 que los ventilados al principio, ya que en los pacientes taquipnéicos la diferencia entre el tiempo que unos y otros alveolos son perfundidos es pequeña y no se refleja en variaciones

de la cantidad de CO_2 a lo largo de la fase. Esta misma situación se repite cuando existe una disminución de la perfusión pulmonar. En ambos casos, la relación entre el coeficiente de ventilación y el de perfusión (ratio V/Q), varía poco entre los primeros y los últimos territorios pulmonares en ventilar.

El incremento de la pendiente de la fase C es típico de la enfermedad pulmonar obstructiva, en la que el tiempo de vaciado alveolar se prolonga. Esto se traduce en una mayor diferencia entre la cantidad de CO_2 al principio y al final de la fase de vaciado alveolar, dado el incremento del coeficiente de perfusión, y en consecuencia, como un incremento de dicha pendiente.

Existe también una alteración característica de la fase C llamada «joroba de camello», y que aparece en pacientes que están siendo ventilados de forma asistida y que hacen intentos por ventilar de forma espontánea.

La alteración más habitual de la forma de la fase B es la disminución de su pendiente, característica en situaciones con obstrucción mecánica de la vía aérea o del TET o circuito anestésico, o en pacientes con bronquitis o asma.

También existen curvas características en situaciones de intubación esofágica e inadecuado sellado alrededor del TET. Pueden aparecer oscilaciones cardiogénicas en la fase inspiratoria, así llamadas por estar su origen en la incidencia de los movimientos del corazón sobre el pulmón. Son fisiológicas y frecuentes especialmente en animales de pequeño tamaño o de complexión atlética.

7. Análisis de la concentración de agentes anestésicos inhalados:

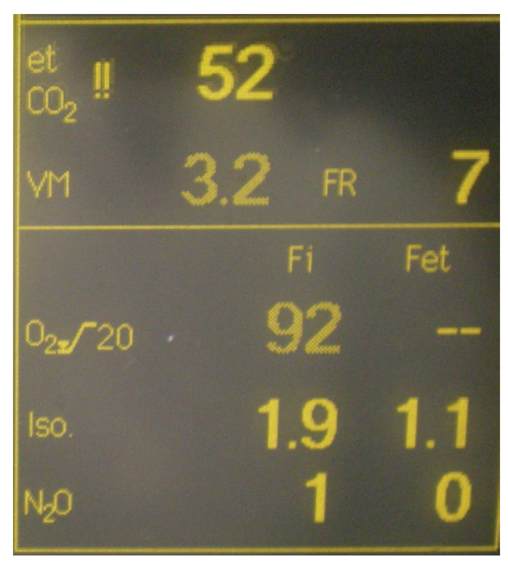
Existen dispositivos que recogen de forma similar a lo descrito anteriormente, muestras de gas anestésico procedentes del tubo orotraqueal durante la respiración, y también lo analizan en base al espectro de absorción infrarroja del anestésico inhalatorio empleado (halotano, isofluorano, sevofluorano, etc.).

Pueden resultar útiles para revisar el vaporizador y comprobar que no se ha descalibrado.

En el equilibrio, la presión parcial de anestésico en el gas alveolar al final de la espiración es un índice indirecto de su concentración en cerebro y sirve para determinar la cantidad de anestésico inhalatorio que esta siendo administrada. Esta información es útil para evitar

sobredosis anestésicas y para valorar la profundidad anestésica sobre su cálculo en múltiplos de la concentración alveolar mínima (CAM) de un agente volátil. Al principio de la anestesia, hasta que no se alcanza un equilibrio entre los diferentes compartimentos, las fracciones espiradas son «estimaciones» de la concentración anestésica en sangre arterial. La anestesia debe mantenerse a 1-1,2 x CAM.

En la actualidad existen monitores de gases respiratorios compactos que analizan todos estos parámetros y muestran en pantalla los valores de frecuencia respiratoria, presión de la vía aérea, FiO_2, FiN_2O, $FEFCO_2$, capnograma y porcentajes de anestésico inspirado y espirado, entre otros. El precio de estos equipos supera los 9.000 euros.



Capnometría, frecuencia respiratoria, y concentración de gases inspirados y espirados

8. Gasometría arterial:

La gasometría arterial es la única forma eficaz de juzgar si existe una correcta función pulmonar, es decir, si existe o no un correcto estatus ventilatorio.

Es el mejor y más fiable baremo de la función respiratoria, ya que permite, de forma invasiva, determinar una gran cantidad de parámetros relacionados con la oxigenación y ventilación, especialmente las presiones parciales de O_2 (PaO_2; mide el oxígeno disuelto

en sangre y se expresa en mm de Hg) y de CO_2 ($PaCO_2$), y pudiéndose determinar al mismo tiempo el estado ácido-base del animal (PH, concentración ión bicarbonato), ayudando en el diagnóstico de situaciones de acidosis o alcalosis respiratoria o metabólica.

La medición de la PaO_2 es económicamente costosa y compleja. Las muestras se obtienen mediante punción arterial, debiendo conservarse en frío y realizarse la lectura no después de dos horas tras su recolección. También puede realizarse mediante un cateterismo arterial permanente (incluso en este caso se toman muestras seriadas y nunca se obtiene una valoración continua de los valores), siendo ambos procedimientos invasivos, molestos y dolorosos y no siempre sencillos de realizar

Resulta esencial en pacientes muy graves, o en operaciones complicadas como en cirugía cardiaca, pero es extremadamente caro, por lo que no es muy habitual su uso salvo en algunos centros de referencia.

La presión parcial de O_2 (PaO_2) de un paciente que respira aire ambiental (FiO_2 0,21) debe ser 80-110 mm de Hg. Una PaO_2>90 mm Hg asegura una correcta oxigenación en los tejidos, y por tanto una adecuada perfusión. Los niveles de PaO_2 serán mucho más altos en los animales anestesiados en función del porcentaje de oxígeno en el gas inspirado. Como norma, la PaO_2 suele situarse en torno a FiO_2 x 5. Cuando se administra una FiO^2 de 1 (100% de O_2) la PaO_2 se eleva hasta 500 mm de Hg. Por debajo de 60 mm Hg, hablaríamos de hipoxemia absoluta, con grave afectación de la oxigenación tisular. Por debajo de los 36 mm de Hg se produce inconsciencia.

La presión parcial de CO_2 ($PaCO2_2$ deberá situarse entre 35-45 mm de Hg. Una $PaCO_2$ < 35 se corresponde a un estado de hiperventilación, que a veces tiene lugar de forma yatrogénica con el uso de la ventilación mecánica. La alcalosis respiratoria se establece por debajo de 20 mm de Hg, disminuyendo entonces la perfusión del sistema nervioso central, y pudiendo producirse una hipoxia cerebral. Una $PaCO_2$ > 45 indica hipoventilación, e indica la necesidad de ventilación mecánica. Valores superiores a 60 mm de Hg indican acidosis respiratoria, lo que exigirá su corrección urgente, con medidas que garanticen la ventilación, incluyendo la intubación endotraqueal, si es que esta no existía ya, la ventilación mecánica y el aligeramiento del plano anestésico.

Actualmente en veterinaria se ha popularizado un gasómetro portátil que utiliza cartuchos desechables para cada determinación

que resulta más económico que la adquisición de un gasímetro convencional cuyo mantenimiento es muy caro.

Para su uso en pequeños roedores se deben utilizar analizadores que requieran un volumen mínimo (0,04 mL). La sangre se obtiene por canulación de la arteria caudal en rata y ratón.

Monitorización cardiovascular

La finalidad de la monitorización de este sistema es asegurar un gasto cardiaco suficiente, que suministre un flujo de sangre (perfusión) adecuado a los tejidos, para mantener las necesidades de O_2. Pero normalmente se realiza una estimación indirecta a partir de la función cardiaca y la presión arterial.

Además, la mayoría de los agentes anestésicos causan una depresión del sistema cardiovascular que es dependiente de la dosis empleada. Por lo tanto, la monitorización de este sistema proporciona información adicional a cerca de la profundidad anestésica.

1. Frecuencia cardiaca:

La frecuencia cardiaca es importante por su efecto en el gasto cardiaco, ya que este (GC) es el resultado del producto de la frecuencia cardiaca (Fc) y el volumen sistólico, en consecuencia, una bradicardia debe tratarse si la presión arterial y la perfusión periférica se ven disminuidas.

La frecuencia cardiaca se calcula por auscultación o palpando el choque de punta. También puede determinarse mediante el empleo de un estetoscopio esofágico, idealmente conectado a un altavoz y amplificador. Se requiere disponer de varias sondas de diferentes diámetros para adaptarlas al tamaño de cada paciente. Son equipos económicos, incómodos de manejar y que no resultan demasiado sensibles.

La auscultación cardiaca no solo permite monitorizar la frecuencia, sino que también consigue detectar taquicardias y bradicardias, además de las distintas arritmias que pudieran aparecer. Pero la auscultación permanente es un procedimiento rutinario, aburrido e incómodo y puede sustituirse por monitores.

Otra opción que se contempla más adelante es la electrocardiografía.

La frecuencia cardiaca puede estar muy influenciada por el plano anestésico. Existirá bradicardia por un plano excesivamente profun-

do, y taquicardia por uno más superficial. Pero la importancia de analizar diversos parámetros en conjunto tiene gran importancia en estos casos. Así, efectivamente, una taquicardia puede ser provocada por un estímulo doloroso en un plano ligero. En consecuencia, podría estar indicado profundizar dicho plano. Pero también la hipotensión, la hipovolemia, la hipoxia, o la hipotermia pueden provocarla, y en estos casos la profundización anestésica no sería conveniente. Por tanto hay que identificar la causa de la taquicardia.

Al contrario, una bradicardia puede ser también provocada por drogas anestésicas, como los alfa-2-agonistas, o a una alteración de la conducción cardiaca, o puede ser reflejo vagal ante la tracción mesentérica, o responder a una hiperkalemia o un estado de hipotermia. En estos dos últimos casos los anticolinérgicos no tendrían efecto.

2. Pulso arterial periférico

La fuerza y la regularidad del pulso se determinan habitualmente mediante palpación digital en una arteria periférica accesible (femoral, lingual, pedal dorsal, auricular o arteria de la cola), pero es preferible la sustitución de la medición digital por el empleo de dispositivos automáticos, especialmente en los pequeños animales de laboratorio (roedores), en los que no siempre es fácil o puede resultar imposible.

La palpación del pulso permite detectar arritmias e incluso, aunque de forma subjetiva, puede proporcionar información relativa al gasto cardiaco.

Es importante tener presente que cuando se interpreta la intensidad del pulso, esta es resultado de la diferencia entre la presión sanguínea sistólica y diastólica. Cuanto mayor sea esta diferencia, mayor será la fuerza del pulso, pero esto no quiere decir obligatoriamente que exista una adecuada perfusión tisular. Como en otros casos ya citados, habrá que valorar de forma conjunta otros parámetros fisiológicos. Por tanto, el registro de un buen pulso durante la anestesia, no es indicación absoluta de que todo vaya bien, y sin embargo, la ausencia de pulso palpable puede considerarse señal de inadecuada función cardiovascuular.

Los equipos automáticos de los que se puede disponer son:

➢ Amplificadores de pulso periférico. Emiten una señal acústica («bip») cada vez que detectan una onda de pulso. Estos sistemas detectan la presencia de una onda pulsátil periférica

gracias a un sensor colocado en la lengua, el pabellón auricular, un pliegue interdigital, un pliegue cutáneo en la vulva, el labio, el prepucio o en cualquier otra zona que tenga piel suave, sin exceso de pelo y en una mínima cantidad para que sea fácil colocar la pinza. Un lado del sensor emite luz, el otro lado detecta la luz transmitida a través del lecho capilar, cada pulsación hace que disminuya la cantidad de luz transmitida de forma que el equipo hace una estimación cada segundo y un cálculo cada 6 ondas pulsátiles e indica la frecuencia del pulso en una pantalla y/o la transforma en una señal sonora audible, un «bip». Pero estos sistemas fotodetectores, más simples, han dejado paso actualmente a los pulsioxímetros combinados que resultan mucho más útiles.

➢ Doppler. consta de un sensor conectado a un altavoz y un amplificador de manera que el pulso detectado por el sensor se transforma en una señal acústica emitida por el altavoz. Se deben colocar unas pinzas o unos detectores con algún sistema de sujeción que suele ser una cinta elástica.

➢ Incluso para los pequeños mamíferos y roedores, un monitor de flujo Doppler, con su sonda asegurada en el aspecto medial del codo, permite monitorizar de forma continua el pulso arterial periférico, el ritmo y frecuencia cardiacos. Si a este dispositivo se le une un manguito con esfigmomanómetro, podremos obtener también una estimación de la presión sanguínea arterial.

➢ Pulsioximetría (ver «Monitorización respiratoria»).

3. Electrocardiografía.

El electrocardiograma (ECG), de amplio uso en los grandes animales de experimentación, y alguna vez utilizado en los más pequeños, permite valorar la actividad eléctrica cardiaca durante la anestesia y en cuidados intensivos. Es el método ideal para el diagnóstico de las alteraciones del ritmo y la frecuencia cardiacas, que pueden comprometer el gasto cardiaco y la perfusión tisular. Solamente el ECG nos informa sobre su origen, tipo, gravedad, y nos permite seleccionar el tratamiento con mayores probabilidades de éxito.

También es útil como indicador de la oxigenación miocárdica (si existe hipoxia se produce la desnivelación del segmento S-T), así como de algunas alteraciones electrolíticas (p. ej., hiperpotasemia, que produce una elevación de la onda T).

Pero la principal limitación de esta técnica es que la existencia de una función eléctrica normal no garantiza que la función mecánica del corazón (proporcionar un adecuado gasto cardiaco) o del sistema cardiovascular (adecuada perfusión tisular) sean las adecuadas. (p. ej., disociación electromecánica, déficit sistólico o diastólico).

Es un error muy difundido el considerar que la función cardiovascular está convenientemente monitorizada al contar con un ECG en el quirófano. Es una monitorización poco sensible y lenta a la hora de detectar problemas: en la mayoría de las ocasiones es posible detectar una situación anómala o una urgencia mediante otros parámetros que se alteran antes que el trazado electrocardiográfico. Debemos complementar estos datos de funcionalidad cardiaca con los de la auscultación, pulso periférico, presión sanguínea y pulsioximetría.

La mayoría de los equipos diseñados para uso en el hombre son válidos para uso en pequeños animales, aunque pueden existir limitaciones para captar frecuencias superiores a 250 lpm.

Los monitores de ECG que se emplean en anestesia poseen tres o cuatro electrodos y una pantalla, a modo de osciloscopio, donde aparece el recorrido del electrocardiograma. También suelen ofrecer la cifra de Fc. Van equipados con alarmas que avisan cuando la cifra de Fc. es mayor o menor que la cifra programada, y pueden incorporar la opción de registro gráfico del ECG.

Para obtener la señal eléctrica procedente de las células cardiacas, se aplican electrodos sobre la piel del animal. Los electrodos se colocan impregnados en productos conductores acoplados a clips (pinzas de botón) o pinzas de cocodrilo. Los electrodos se colocan al nivel de las dos extremidades anteriores y un tercero en la posterior izquierda o derecha en perros y gatos.

Con fines diagnósticos, en un individuo con sospecha de disfunción cardiaca se emplea un sistema de múltiples derivaciones (12 derivaciones). Pero durante la anestesia el ECG se utiliza en la mayoría de los casos como monitor de frecuencia cardiaca, bastando la derivación II, con un electrodo en la extremidad anterior derecha (ead.) y otro en la extremidad posterior izquierda (epi.). En los pequeños animales de laboratorio la señal eléctrica y la amplitud de las ondas son muy pequeñas, y el ritmo es tan rápido, que a veces se hace difícil identificar otra onda más que el complejo QRS. A pesar de ello, en estos animales el ECG se puede utilizar para indicar la



Colocación intraoperatoria de electrodos de ECG

frecuencia cardiaca, o anormalidades en el segmento P-R, o en la forma de los QRS, pudiendo señalar así la existencia de arritmias.

Los principales parámetros a determinar en un ECG son:

Frecuencia. Durante la anestesia es habitual la aparición de taquicardia sinusal (ritmo muy rápido) o extrasístoles (complejos anchos y aberrantes que no guardan relación con el resto de complejos QRS). Estos pueden aparecer especialmente tras la aplicación de atropina y también por estimulación quirúrgica (dolor) con un plano anestésico insuficiente. También y según los fármacos utilizados pueden aparecer ritmos lentos (bradicardia) con aparición de arritmias características (bradiarritmias).

Ritmo: debe comprobarse la presencia de ondas anormales (extrasístoles, complejos de escape, bloqueos de la conducción eléctrica, fibrilación) o pausas largas que aparecen antes o después.



Monitorización intraoperatoria de ECG

4. Tiempo de relleno capilar

Tiempo de relleno capilar (TRC) de la mucosa oral o vulvar: es el tiempo que tarda la sangre en rellenar un lecho capilar que ha sido comprimida. Normalmente es inferior a 2-2,5 segundos.

TRC es un indicador de la perfusión tisular, apareciendo aumento de TRC durante la hipotensión o por descenso del gasto cardiaco. Sin embargo TRC resulta muy influenciado por el tono arteriolar. Existen diversas causas que determinan vasoconstricción arterial periférica, incluso cuando todavía existe una buena perfusión tisular. Dolor, excitación, hipotermia y drogas como los alfa-dos-agonistas inducen vasoconstricción y TRC prolongado. Ante el hallazgo de un TRC prolongado, se deberán valorar por tanto otros parámetros, con la finalidad de determinar su verdadero significado.

5. Producción de orina (diuresis).

La diuresis es un buen indicador del estado circulatorio durante la anestesia. La producción normal de orina es de 1-2 mL/kg/h, no debiendo ser nunca menor a 0,5 mL/kg/h.

Mediante la cateterización con sonda urinaria de la vejiga, y previo vaciado de la misma, se recoge y mide el volumen de orina producido durante la anestesia, u hospitalización de cuidados intensivos.



Cateterización intraoperatoria con sonda urinaria

La producción de orina viene determinada por la perfusión renal, que depende del gasto cardiaco, de la presión arterial y de la volemia, aunque también depende de la propia funcionalidad renal.

6. Presión arterial:

La determinación de la presión arterial puede servir de gran ayuda para valorar si existe una adecuada función cardiovascular durante la anestesia.

La mayoría de los agentes anestésicos causan una depresión de la presión arterial, dependiente de la dosis, a través de sus efectos sobre el gasto cardiaco y/o tono vascular. Una pendiente progresiva de descenso de dicha presión, puede indicarnos una excesiva profundidad anestésica.

La presión arterial (PA), es el resultado del producto del gasto cardiaco (GC) y la resistencia vascular periférica (RVP). Y esta a su vez está relacionada con la capacidad vascular y el volumen sanguíneo.

$$PA = GC \times RVP$$

Si el GC disminuye, ya sea por consecuencia directa de una depresión anestésica miocárdica, o debido a una disminución de las presiones de llenado ante una pérdida de volumen sanguíneo, sin que exista un incremento compensatorio en el tono arteriolar, la presión arterial caerá.

Si alguno de los factores implicados en el GC y la RVP está alterado, los otros tratarán de compensar y restaurar la PA. Cuando uno de ellos esté severamente alterado la compensación no será posible y la PA descenderá hasta niveles incompatibles con la vida. Debemos recordar además, que la inmensa mayoría de los protocolos anestésicos incluyen un efecto vasodilatador periférico con disminución de la capacidad de los mecanismos de defensa para compensar estas hipotensiones.

El mantenimiento de una presión arterial adecuada es un importante componente de la presión de perfusión tisular, es necesaria para vencer la resistencia de los lechos vasculares cardiacos, cerebrales y renales. La presión arterial debe ser significativamente mayor que la presión venosa para mantener el flujo a través de sus lechos capilares. Se estima que una presión arterial media (PAM) ≤ 60 mm de Hg es inaceptable para el mantenimiento del flujo sanguíneo tisular. Si esta situación no se corrige de forma rápida se pondrá en compromiso el riego cerebral, renal y coronario, hasta alcanzarse un fallo multiorgánico.

La PAM es pues la que determina la perfusión de la mayoría de órganos corporales. Sus valores normales en el perro oscilan entre 85-120 mmHg. La PAM no se obtiene de forma directa de la diferencia entre la presión sistólica y diastólica (PS y PD), sino a través de la siguiente ecuación:

$$PAM = PD + (PS - PD)/3$$

En donde la PS es la máxima presión arterial que se detecta durante la eyección ventricular de sangre, esto es, durante la sístole, y está determinada fundamentalmente por el volumen de eyección y la elasticidad arterial. Y la PD es la mínima presión arterial que se recoge durante el llenado de los ventrículos, la diástole, y depende del discurrir de la sangre por los capilares y el sistema venoso y del ritmo cardiaco.

La presión de pulso es la diferencia entre la PA y PD. La presencia de un pulso fuerte no siempre garantiza una circulación eficiente ni valores de presión arterial elevada. La presión y fuerza del pulso no están en relación directa a la presión arterial media (PAM), sino a la diferencia entre la presión sistólica (PS) y diastólica (PD). Por tanto, el pulso puede ser fuerte a pesar de que la presión sistólica sea baja, siempre que la presión diastólica sea mucho más baja.

La monitorización de la presión arterial permite evaluar clínicamente:

➢ La profundidad de la anestesia. Los efectos de diversas drogas anestésicas afectan directamente la resistencia vascular (tono vascular) y el gasto cardiaco y por ello afectan a la presión arterial. En planos superficiales el animal responde al dolor con vasoconstricción y taquicardia y por ello con hipertensión. En planos demasiado profundos sucede a la inversa.

➢ El ritmo de fluidoterapia. En casos en que la PAM sea inferior a 60 mm de Hg, se procederá a disminuir la profundidad anestésica, y a incrementar el ritmo de infusión de fluidoterapia (>10 mL/kg/h) (el volumen sanguíneo es, junto al gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica, el tercer factor que influye en la presión arterial). Si a pesar de instaurar un ritmo rápido de fluidoterapia la PAM sigue siendo baja, se instaurará terapia con inótropos positivos (p.ej. dobutamina, dopamina) o fluidos coloidales (p.ej., dextrano, gelatinas).

Es por tanto imprescindible, una vez que el animal ha sido inducido, colocar un catéter intravenoso, o en su falta un catéter intraóseo (fémur) en los pequeños roedores, que proporcione acceso al sistema vascular central. Ya que el volumen a infundir es pequeño (10 mL/kg/h) se debe realizar mediante bombas de infusión. Otra opción sería la administración preanestésica de un bolo SQ de 30 mL/kg de fluidos, para compensar las pérdidas de volumen sanguíneo.



Juego de manguitos para presión arterial no invasiva

Es preciso tener en cuenta que los pequeños mamíferos tienen un estrecho margen de tolerancia a las pérdidas de sangre, dado su alto índice metabólico. Por ello es imprescindible una rigurosa hemostasia intraoperatoria (para una rata de 250 g la pérdida de 1 mL de sangre supone el 6% de su volumen sanguíneo total, pero para un ratón de 30 g ese mL de sangre le supone el 43% del volumen sanguíneo total (entre 50 y 78 mL/kg según las especies de roedores). La pérdida de sangre puede estimarse en estas especies en función del número de gasas o torundas de algodón empapadas de sangre (gasa de 4x4 cm: 7 mL sangre; torunda: 0,17 mL).

Técnicas invasivas. Ofrecen de forma ideal el registro de la presión arterial, pero implican la caterización de una arteria periférica. La onda de presión arterial se lleva a un transductor de presión que transforma la señal mecánica de presión a impulsos eléctricos que se procesan en el monitor y se presentan como valor numérico de presión en la pantalla. Esta técnica permite el trazado continuo a tiempo real de la onda de presión y de la presión sistólica, diastólica y media. Es importante que el transductor se encuentre a la misma altura que el corazón para que los valores medidos no sean sobre o subestimados. En el perro suele canularse la arteria metatarsiana lateral o medial, así como la femoral. En el gato la femoral o coxígea (resulta difícil por su escaso tamaño). En el caballo la metatarsiana lateral, coxígea, facial y transversa de la cara. En los animales de laboratorio se empleará la arteria femoral, carótida o caudal

Pero debido a la dificultad de esta cateterización, especialmente en las especies más pequeñas, y al coste de estos equipos, la obtención directa de la medida de la presión arterial no siempre es posible. Aunque existen equipos específicos con microtransductores (Samba), que permiten su inserción a través de la arteria caudal.

Las técnicas no invasivas, basadas en métodos oscilométricos y ultrasonografía Doppler (además de la esfingomanometría tradicional de uso clínico) son fáciles de realizar, resultan más asequibles en anestesia veterinaria y ofrecen estimaciones razonables. Pero presentan limitaciones, especialmente en el caso de los animales más pequeños, ante frecuencias cardiacas extremas (menores a 40 lpm., o mayores a 200 lpm.), o ante estados de hipotensión e hipotermia (por la vasoconstricción periférica). Por ello, para el caso de los animales de laboratorio, se precisan adaptaciones específicas en los dispositivos empleados. No obstante su falta de exactitud, si resultan útiles a la hora de determinar tendencias a lo largo de la anestesia.

• Método oscilométrico.

Es el más conveniente para la monitorización intraoperatoria por su facilidad de uso y razonable fiabilidad de resultados. Constan de manguitos plásticos autoinflables de diferente diámetro que se colocan alrededor de las extremidades (normalmente entre el carpo/tarso y los pulpejos), y en la cola en los pequeños animales de laboratorio). En este caso el estetoscopio es sustituido por un segundo manguito que capta el movimiento de la pared arterial, y así detecta la magnitud de las pulsaciones arteriales. El manguito se coloca alrededor de la extremidad, este se hincha con una presión que excede la presión arterial sistólica. Poco a poco la presión del manguito va decreciendo. En el momento en el que la presión sistólica supera la del manguito comienzan a detectarse el incremento de las fluctuaciones de presión. En este punto el monitor detecta la presión arterial sistólica, el manguito sigue desinflándose y en el punto donde las pulsaciones no siguen incrementando su intensidad se obtiene la presión arterial diastólica.

Los manguitos deben presentar una anchura aproximada del 38% de la circunferencia de la extremidad donde se vayan a colocar, y no debe estar muy ajustados, ni excesivamente sueltos, ya que cualquiera de estas tres alteraciones modificaría una correcta medida de la presión arterial. Estos equipos miden también la frecuencia de pulso periférico. Permiten seleccionar ciclos automáticos de medición para periodos de tiempo determinados (lo normal es cada 5 minutos). Las desventajas de estos métodos son que no resultan muy precisos cuando hay movimiento, los animales son demasiado pequeños (menos de 5 kg), la presión arterial es muy baja o aparecen arritmias. Cuando la lectura de frecuencia cardiaca ofrecida por este dispositivo varía en más de un 10% de la determinada por estetoscopio, cuestionaremos la medida de la presión sanguínea así medida.

• Ultranosografía Doppler.

La técnica Doppler es fiable y resulta muy sensible en animales. Puede utilizarse para estimar la presión arterial sistólica. La diastólica es muy difícil de detectar (como regla, se puede considerar que una presión sistólica mayor de 100 mmHg, se acompaña de una adecuada perfusión tisular). La sonda del equipo consta de un cristal piezoeléctrico (estetoscopio Doppler) que se coloca sobre una arteria periférica (digital, pedal dorsal) permitiendo escuchar el flujo arterial por efecto Doppler. Se ajusta un manguito inflable,

conectado a un esfingomanómetro, alrededor de la extremidad y proximalmente con respecto al cristal, y se insufla hasta que no se escuche el paso de flujo sanguíneo. Se desinfla el manguito lentamente hasta oír de nuevo el paso de sangre. La presión registrada con el esfigmomanómetro en ese preciso momento se corresponde con la presión sistólica.

Estos equipos permiten, además, valorar la frecuencia cardiaca y la calidad del pulso. Incluso se comercializan equipos Doppler que consiguen detectar el movimiento de las paredes arteriales, y ofrecen lectura de PAS, PD y PAM.

En la actualidad existen monitores cardiocirculatorios compactos que analizan todos estos parámetros y muestran en pantalla los valores de frecuencia cardiaca, registro de ECG, temperatura corporal, presiones arteriales invasivas/no invasivas y pulsioximetría. El precio de estos equipos supera los 9.000 euros. También existen monitores cardiorrespiratorios que incluyen la determinación de todos los parámetros expuestos en este tema.

Monitorización de la temperatura

El termómetro es la pieza más barata de todo el equipo de monitorización. Detectar y evitar hipotermias es básico, simple y económico, especialmente en intervenciones prolongadas o en animales jóvenes. Resulta particularmente importante la monitorización de la temperatura en animales de reducido tamaño ya que su relación entre superficie y volumen se ve muy aumentada (tienen una gran superficie en relación a su masa corporal), incrementándose por tanto la pérdida de calor corporal. La hipotermia es quizá la complicación más común de la anestesia general de los pequeños mamíferos.

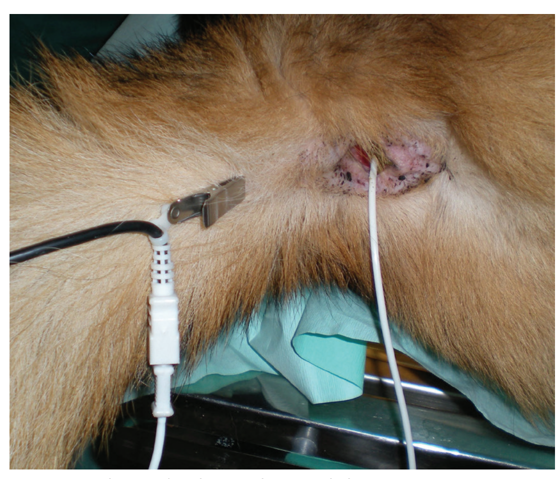
Durante la anestesia general, la vasodilatación, la falta de actividad muscular y la depresión del centro termorregulador hacen que la temperatura periférica disminuya. Además, en un animal sometido a cirugía la temperatura disminuye aún más debido a su exposición a superficies frías, con grandes áreas cutáneas depiladas, y humedecidas con preparaciones antisépticas a base de alcoholes, inhalación de gases anestésicos y exposición de órganos sobre todo en cirugías intracavitarias.

Las variaciones en la temperatura corporal deben monitorizarse a lo largo de la anestesia y durante el posoperatorio. La temperatura debe medirse, si el tamaño del animal lo permite, a nivel esofágico al ser una medida más representativa de la temperatura corporal

central, que la obtenida a nivel rectal. Su medida junto con la determinación de la temperatura cutánea, permite estimar un gradiente que sirve para estimar indirectamente la perfusión periférica. Se recomienda la utilización de termómetros digitales (termómetros electrónicos de lectura digital continua), ya que los de mercurio no permiten una monitorización continua al no registrar los descensos de temperatura. En cualquier caso deben poder medir temperaturas inferiores a 3 ºC.

La hipotermia hace que la recuperación anestésica sea más lenta, ya que los agentes inhalatorios resultan mas solubles en sangre y se ralentiza el metabolismo lo que alarga los efectos de las diversas drogas anestésicas.

Es importante prevenir la hipotermia aislando al paciente de la temperatura ambiente y de las superficies frías, o mediante su colocación sobre mantas de agua o aire caliente circulante. También se emplearán fluidos intravenosos y gases anestésicos calentados. La hipertermia raramente se desarrolla en animales anestesiados salvo que se desarrolle un cuadro de hipertermia maligna (más frecuente en cerdos anestesiados con halotano).



Colocación de sonda rectal de temperatura

E. Electroencefalografía (EEG) e índices derivados: Índice biexpectral (BIS), Entropía.

En humana se están introduciendo monitores que de forma objetiva valoran el estado de consciencia para constatar la obtención de una anestesia adecuada.

Los analizadores biespectrales (BIS) procesan información electroencefalográfica y parecen eficaces para medir el efecto hipnótico de la anestesia. Estos equipos, emiten un número en la escala de 0 (ausencia de actividad cerebral) a 100 (paciente completamente consciente). Los valores situados por debajo de 60 se asocian con profunda inconsciencia y por encima de 70 la hipnosis se considera inadecuada.

En esta línea, se están introduciendo otros monitores basados en el concepto de entropía que analizan la información obtenida de EEG y del grado de actividad de la musculatura facial. La entropía de estado procesa la actividad cortical y determina la hipnosis, mientras que la entropía de respuesta (basada en la actividad muscular) serviría para determinar de una forma indirecta el grado de analgesia. Lo relevante de este sistema es que se revela como un intento de medir de forma objetiva y separada los dos componentes esenciales de la anestesia general que son la hipnosis y la analgesia/antinocicepción.

Consideraciones especiales para los pequeños animales de laboratorio

La monitorización de la anestesia general es más difícil cuando el paciente es de tamaño reducido. Su pequeño tamaño está relacionado con una elevada tasa metabólica, y así el tiempo de anestesia se hace crítico. El esfuerzo metabólico que le supone 1 hora de anestesia para un ratón, es equivalente al de 6 horas para un gato. Las complicaciones suceden más rápidamente, y el tiempo de intervención es más corto. Sus reservas de glucógeno son más cortas, y sus tasas de consumo e oxígeno son más altas, lo que les proporciona una menor tolerancia a la hipoxemia, con daños cerebrales irreversibles en menor tiempo que otras especies.

También su pequeño cuerpo hace más difíciles las técnicas rutinarias de monitorización habituales (la toma del pulso, la valoración del esfuerzo respiratorio). Para compensarlo se hace necesaria la modificación de los equipos y el empleo de técnicas creativas, y aun así para ciertos animales, y en ciertas condiciones quirúrgicas, algunas de ellas se vuelven impracticables.

Sin embargo esto contrasta con la necesidad de asegurar su estabilidad fisiológica durante los procedimientos quirúrgicos, para la validación de los datos experimentales obtenidos y su exacta interpretación. Por ello cobra también gran importancia la realización

de un completo registro anestésico y de monitorización, que deberá incluirse en el estudio experimental, y servirá como base para la elaboración o modificación de los protocolos anestésicos empleados.

COMPLICACIONES ANESTÉSICAS

Todo procedimiento anestésico conlleva un riesgo. Por ello hay que tener en cuenta las posibles complicaciones anestésicas que se pueden producir y, aunque son bastante infrecuentes en animales con bajo riesgo anestésico (ASA I y ASA II), se deben tener presentes para saber cómo actuar en cada momento.

El manejo efectivo de una complicación anestésica depende en gran medida del rápido reconocimiento y pronta instauración del tratamiento. El reconocimiento se facilita si se realiza una evaluación preanestésica correcta que identifique los factores potenciales de riesgo y llevando a cabo una monitorización adecuada durante la anestesia y el periodo de recuperación. El tratamiento es tanto más efectivo cuanto más rápido se instaure tras la detección de la anormalidad.

Las complicaciones se pueden clasificar en:

- Complicaciones perioperatorias.
- Complicaciones cardiovasculares.
- Complicaciones respiratorias.
- Parada cardiorrespiratoria.

COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS

INDUCCIÓN ANESTÉSICA:

Para la inducción anestésica, tras la premedicación, es frecuente la utilización de propofol, tiopental, ketamina (conjuntamente con una benzodiacepina, un opioide o un agente agonista adrenérgico alfa-2).

TIOPENTAL: Es un inductor endovenoso muy irritante, que puede producir necrosis localizada como consecuencia de una quemadura alcalina. El tratamiento en caso de extravasación es la infiltración de la zona con solución salina para disminuir la concentración de agente en la zona junto con dexametasona (0,5-1 mg) y lidocaína (1 mg/kg) o solo lidocaína (2 mg/kg).

PROPOFOL: Es un agente que produce una hipotensión y bradicardia importantes debiendo tener disponible atropina para contra-

rrestar estos efectos. Otra complicación frecuente, principalmente en perros, es la apnea.

KETAMINA: Puede producir apneas e hiperexcitación, no debiéndose usar nunca sola en perros en el que estas reacciones son más frecuentes que en otros animales. Produce hipertonos y movimientos involutarios, motivo por el que se debe administrar con un relajante muscular.

VÓMITO O REGURGITACIÓN: Se puede producir como consecuencia de una elevada presión intragástrica o la presencia de líquido en el esófago junto con la relajación del cardias y la estimulación del vómito que inducen ciertos fármacos.

La forma de contrarrestar esta posible complicación es inflar el balón del traqueotubo y el ayuno previo a la realización de la anestesia.

INTUBACIÓN:

La intubación es un proceso que puede tener cierta dificultad, principalmente en razas braquicéfalas de perros y en cerdos, por sus particularidades anatómicas, y en los mamíferos pequeños (ratas, cobayas, etc.) por su tamaño.

Las complicaciones más frecuentes que se pueden producir son:

- Intubación esofágica.
- Intubación forzada.
- Tubo muy largo.
- Necrosis de la mucosa traqueal.
- Obstrucción del tubo.

INTUBACIÓN ESOFÁGICA: Se puede producir como consecuencia de una mala visualización de la laringe en el momento de la intubación y puede originar hipoxemia o despertar del animal.

INTUBACIÓN FORZADA: También consecuencia de una falta de visualización de la laringe o de una ausencia de relajación de la glotis, puede producir edema de esta o espasmo de la misma si el plano anestésico creado es insuficiente.

En el caso de laringoespasmos, se debe administrar oxígeno con una mascarilla mientras se administra más lidocaína local y succinilcolina para relajar la musculatura. Si esto falla, se debe proceder ya a una traqueotomía.

El tratamiento del edema de glotis consiste en reinducir y reintubar junto con la administración de corticoides, diuréticos y adrenalina. Como en el caso anterior, si resulta insuficiente, hay que realizar un a traqueotomía.

TUBO MUY LARGO: Su consecuencia es la intubación selectiva con falta de ventilación de uno de los pulmones.

NECROSIS DE LA MUCOSA TRAQUEAL: Ocurre como consecuencia de un excesivo inflado del balón o neumotaponamiento del tubo endotraqueal. La cicatriz consecuencia de la misma puede derivar en una estenosis traqueal.

OBSTRUCCIÓN DEL TUBO: Se produce como consecuencia de la existencia de moco, saliva, sangre, suciedad, doblamiento del tubo por flexión del cuello o cabeza, compresión por materiales quirúrgicos o el contacto del extremo distal del tubo con la pared traqueal o la carina traqueal.

PLANOS ANESTÉSICOS:

PLANO ANESTÉSICO SUPERFICIAL: Se puede producir como consecuencia de varias causas. Dentro de estas destacan un flujo de oxígeno inadecuado, un fallo del vaporizador o del circuito de la máquina anestésica, una intubación bronquial o esofágica, falta de inflado del neumotaponamiento del tubo endotraqueal, paso de una anestesia intravenosa a una inhalatoria o por un cambio en las necesidades anestésicas del paciente.

PLANO ANESTÉSICO MUY PROFUNDO: Suele producirse en los animales que están excesivamente excitados durante la inducción o que presentan determinada sintomatología (hipotermia, hipotensión, debilidad sistémica o hipoalbuminemia) o como consecuencia de una sobredosis, una ventilación de presión positiva intermitente (VPPI) o, como en el caso anterior, de un cambio en las necesidades anestésicas del paciente o un mal funcionamiento del vaporizador de anestesia.

RECUPERACIÓN ANESTÉSICA PROLONGADA: Sus causas son diversas e incluyen una excesiva dosis anestésica, la administración intramuscular de un anestésico intravenoso, un retraso del metabolismo y consecuente retraso en la eliminación del agente anestésico (habitualmente debido a un daño hepático, oliguria o al lento metabolismo de los barbitúricos), hipoventilación posoperatoria o la administración posoperatoria de analgésicos, tranquilizantes o sedantes.

ALTERACIONES EN LA TEMPERATURA:

HIPOTERMIA: Es consecuencia de la disminución en la producción y/o el incremento de las pérdidas de calor debido al uso de ciertos anestésicos y a la propia cirugía a la que el animal se ve sometido. Es más habitual en animales pequeños (perros pequeños, lagomorfos, cobayas, etc.). El tratamiento es preventivo y consiste en la prevención de las pérdidas y el calentamiento del animal.

HIPERTERMIA: Al contrario que en la hipotermia, en este caso se debe a un incremento de la producción y/o disminución de las pérdidas de calor debido al uso de ciertos fármacos (ketamina), el uso excesivo de mantas u otras fuentes de calor o el síndrome de hipertermia maligna (frecuente en cerdo). El tratamiento consiste en eliminar las causas o, si es consecuencia de la hipertermina maligna, en la administración de dantroleno.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Los fármacos anestésicos pueden tener efectos muy marcados en la tensión arterial y la conducción cardiaca. Dentro de estos, producen más hipotensión los agentes halogenados o los barbitúricos que los opioides o la ketamina.

Así mismo, también existe acción directa de los agentes anestésicos sobre el sistema nervioso simpático y parasimpático. De esta forma, la ketamina aumenta el tono simpático y el halotano deprime la respuesta inotrópica a esta estimulación, mientras que la xilacina y los opioides aumentan el tono vagal.

Entre las razas de perros, es habitual en las braquicéfalas con edad avanzada de manera secundaria al esfuerzo respiratorio, algunas razas gigantes como el gran danés y el dóberman (que también tiene problemas de sangrado). Sin embargo, ninguna de estas razas es habitual como animal de experimentación. Además, en el bóxer la acepromacina produce una marcada hipotensión y, también en los perros, los agonistas $\alpha 2$ aumentan el riesgo de este tipo de complicaciones.

Las complicaciones cardiacas se pueden dividir en:

1) Alteraciones de la frecuencia:

a) Bradicardia
b) Taquicardia

2) Alteraciones del ritmo: arritmias.

3) Alteraciones del inotropismo:

a) Hipotensión
b) Contractibilidad

ALTERACIONES DE LA FRECUENCIA:

BRADICARDIA: Las causas son varias e incluyen una profundidad anestésica o un tono vagal excesivo (esto último habitualmente consecuencia de una tracción del aparato digestivo, la utilización de agonistas $\alpha 2$ u opioides, una hipotermia o una estimulación laríngea), una enfermedad cardiaca o alteraciones electrolíticas (propias del animal o por la fluidoterapia).

El tratamiento consiste en la eliminación de la causa y la administración de atropina junto con catecolaminas, bien sea el isoproterenol (de elección) o bien la dopamina o la dobutamina.

TAQUICARDIA SINUSAL: Su origen también es diverso y se puede deber a causas fisiológicas (excitación durante la inducción o dolor), patológicas (hipoxemia, hipercapnia, hipotensión o hipertermia, una enfermedad cardiaca o un hipertiroidismo) o farmacológicas. Como en el caso anterior, se debe eliminar la causa del tono simpático elevado (CO_2 elevado, dolor, plano anestésico superficial, fármacos simpaticomiméticos o hipovolemia están entre las causas más comunes) y el uso del propranolol.

ARRITMIAS: Los agentes anestésicos, como se ha dicho, tienen un efecto sobre el sistema cardiovascular y por tanto pueden producir arritmias. El uso de una fenotiacina como la acepromacina en la pauta anestésica reduce la probabilidad de que aparezcan; sin embargo, el halotano, los barbitúricos, el propofol o los agonistas $\alpha 2$ aumentan esta posibilidad.

Las arritmias más frecuentes que aparecen en una anestésica como causa de esta son los BLOQUEOS AURÍCULO-VENTRICULARES que se tratan con atropina o las EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES que pueden ser consecuencia del isofluorano (se ha demostrado que tiene acción sobre el tejido miocárdico, además de producir alteraciones o cambios en la ventilación por minuto, en el estado ácido base, en la actividad del sistema nervioso autónomo, en la sensibilización del miocardio a las catecolaminas y en el tiempo de conducción auriculoventricular) por lo que habría que considerar

inicialmente un mejor ajuste en su concentración. En el caso de que se produzcan 15 extrasístoles por minuto, 5 seguidas, estas sean de carácter multifocal o exista un compromiso de la presión arterial, se ha de tratar con lidocaína IV.

EFECTOS SOBRE EL INOTROPISMO:

CONTRACTIBILIDAD: Los fármacos afectan a la contractibilidad del miocardio viéndose altamente disminuida por los halogenados, los barbitúricos y el propofol y de forma moderada-leve por la ketamina que, debido a que estimula el simpático, afecta menos a la contractibilidad y por la mayoría de los opioides.

HIPOTENSIÓN: Todos los fármacos anestésicos son depresores cardiovasculares y producen hipotensión, pero, además de su uso, hay otras causas como la hipovolemia, la disminución del gasto cardiaco o la vasodilatación periférica.

Independientemente de la causa, se debe reducir el plano anestésico: los agentes halogenados se pueden revertir con facilidad puesto que son depresores dosis-dependientes mientras que los inyectables requieren tratamiento sintomático o antagonización. Además, se deben administrar fluidos y, en caso de no ser suficiente, administrar dopamina, dobutamina o efedrina.

HIPERTENSIÓN: Se produce a consecuencia del dolor o una enfermedad previa (feocromocitoma o alteración renal). El tratamiento es causal y consiste en administrar analgésicos, vasodiltadores y en utilizar ventilación asistida VPPI.

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

TAQUIPNEA: Tiene causas variadas que incluyen una profundidad anestésica insuficiente, hipercapnia o hipoxemia, hipertermia, obstrucción de las vías aéreas, ciertos fármacos y enfermedades pulmonares. El tratamiento es etiológico.

BRADIPNEA: Sus desencadenantes pueden ser una excesiva profundidad anestésica, hipocapnia, ciertas lesiones orgánicas o una interferencia neuromuscular. Como en el caso anterior, el tratamiento es etiológico, aunque se puede necesitar el uso de doxapram.

APNEA: Es un problema que se presenta en planos anestésicos profundos, por la inducción de anestésicos como el tiopental y el propofol o por la inyección de analgésicos como el fentanilo

(depresores de centros respiratorios). Otras causas pueden ser la hipocapnia, la parálisis muscular o la obstrucción del circuito anestésico.

Ante esta situación se debe comprobar que es una parada respiratoria y no cardiorrespiratoria mediante la monitorización del pulso.

Si la parada es respiratoria y la frecuencia y ritmo cardiaco y la saturación de oxígeno están normales, se debe suprimir la anestesia inhalatoria y esperar un minuto para ver si se produce una recuperación espontánea de la respiración. Si pasado este minuto el animal sigue en apena, se comienza la ventilación manual. En caso de anestesia inyectable, además de ventilar se pueden usar analépticos respiratorios como el doxapram.

BRONCOSPASMO: Sus causas pueden ser de origen central (asma, reacción anafiláctica, antagonistas β2) o local (irritación de vías aéreas, lavados broncoalveolares son suero frío o broncoaspiración). Su tratamiento es la VPPI forzada junto con la administración de terbulina o, en su defecto, aminofilina.

INSUFICIENCIA VENTILATORIA: Se puede producir por la acción propia de los anestésicos, por una obstrucción parcial de la vía aérea, una restricción del movimiento, bien sea de la caja torácica, bien del diafragma o los pulmones, un fallo en el circuito anestésico o por enfermedades pulmonares o neurológicas.

La consecuencia más frecuente de un problema respiratorio durante la anestesia es la HIPOXEMIA. La presión arterial de O_2 (mmHg) y saturación de O_2 (%) determinan los distintos grados de hipoxemia. Así, una PaO_2 de menos de 80 junto con una saturación de menos de 95 se considera una hipoxemia leve; una PaO_2 de menos de 60 y una saturación de menos de 90 se encuadra como una moderada mientras que una PaO_2 de menos de 40 y una saturación de menos de 75 es una hipoxemia grave.

PARADA CARDIORRESPIRATORIA

Se entiende como tal la interrupción conjunta de las funciones cardiaca y ventilatoria. Implica un gasto cardiaco incompatible con la vida por lo que requiere una detección y tratamiento inmediatos.

Se entiende por parada cardiaca un proceso en el cual la función de bombeo del corazón está seriamente disminuida o no se produce. Nos encontramos en esta situación cuando el corazón está en

asistolia, en fibrilación ventricular, en ritmo idioventricular sin pulso o en disociación electromecánica.

Por otro lado, una parada respiratoria se puede producir accidentalmente como consecuencia de la acción de los anestésicos o de ciertos analgésicos o como parte de la técnica anestésica (ventilación asistida). Es una complicación que, si se detecta rápido, tiene un tratamiento sencillo, por lo que la monitorización es esencial.

Una parada cardiorrespiratoria se detecta por la presencia de apnea, una ausencia de pulso o latido cardiaco, cianosis de las mucosas, midriasis, ausencia de reflejos y relajación muscular.

El tratamiento se puede dividir en:

- Soporte vital básico: se implanta de forma artificial una ventilación y bombeo cardiacos.
- Soporte vital avanzado: recuperar el funcionamiento espontáneo de ambas funciones.
- Soporte vital prolongado: evaluar y revertir los posibles daños provocados por la hipoxia.

SOPORTE VITAL BÁSICO: Se basa en la actuación sobre el denominado ABC (**A**irway, **B**reathing, **C**irculation o vía aérea, ventilación y circulación).

Vía aérea: Se debe verificar la ausencia de obstrucción de la misma, hiperextender la cabeza y, en caso de tener un equipo apropiado, realizar una intubación endotraqueal o una traqueotomía.

Ventilación: Inicialmente se deben realizar 2 ventilaciones lentas para posteriormente mantener una frecuencia rápida de 25-30 rpm con un volumen de insuflación elevado (aproximadamente presiones de 15-20 cm de H_2O o 1-1,5 cm de Hg) a través de las aberturas nasales o a través del tubo endotraqueal o el orificio de traqueotomía.

Circulación: Sobre la circulación no se debe realizar ninguna acción si solo hay parada respiratoria. Consiste en un masaje cardiaco, bien externo, bien interno, que debe comenzar un mínimo de 30 segundos tras comenzar la ventilación, con la que se debe simultanear con una frecuencia de 80-100 compresiones por minuto y presiones medias de 40 mm de Hg (543,8 mm H_2O) y sistólicas de 80 mm de Hg (1087,6 mm de H_2O).

SOPORTE VITAL AVANZADO: Además de la actuación sobre el ya explicado ABC, se continúa con el denominado DEF (**D**rugs, **E**CG,

Fibrilation o administración de fármacos, ECG y reconocimiento de arritmias y fibrilación-fluidoterapia).

Administración de fármacos: Durante una reanimación cardiorrespiratoria, las vías de administración de sustancias pueden ser: intravenosa (de una vía central a una periférica), endotraqueal, intraosea o intracardiaca y su objetivo es controlar la presión arterial y el gasto cardiaco.

En el caso de una asistolia el tratamiento consiste en la administración de adrenalina (10 mg en 10 mL de suero salino cada 3-5 minutos o 1 mg en 500 mL de salino en infusión a una velocidad de infusión de 2-10 μg/kg/min). También se puede utilizar la noradrenalina, la metoxamina, el metaraminol o la fenilefrina.

Si hay presencia de arritmias se debe administrar lidocaína (1-1,5 mg/kg cada 5-10 min. hasta un máximo de 3mg/kg) o una infusión continua de 2-4 μg/kg/min).

Si lo que se está produciendo es una bradicardia, el tratamiento consiste en la administración de atropina (0,02-0,04 mg/kg).

En caso de hipotensión los fármacos a usar con dopamina-dobutamina según necesidades (1-20 μg/kg/min).

ECG y reconocimiento de arritmias:

Como se ha comentado anteriormente, una parada cardiaca se produce habitualmente como consecuencia de un bombeo insuficiente por parte del corazón. Los hallazgos del ECG que más frecuentemente aparecen en estas situaciones son:

- Taquicardia ventricular.
- Fibrilación ventricular.
- Asistolia ventricular.
- Disociación electromecánica.

Fibrilación:

Se puede tratar mediante un golpe precordial (aunque su éxito es menor del 25%) en la zona de proyección cardiaca o mediante la realización de una desfibrilación eléctrica (si es interna la potencia son 0,2-2 J/kg mientras si es externa son 2-20 J/kg).

Fluidoterapia:

Tras una parada cardiorrespiratoria se produce acidosis tanto metabólica como respiratoria y pueden empeorar la funcionalidad cardiaca. La ventilación artificial y el masaje cardiaco, si se realizan con prontitud, previenen la acidosis, haciendo que no sea necesario el tratamiento con bicarbonato; sin embargo, en algunas reanimaciones prolongadas, sí es necesario su uso para prevenir la misma.

Si la reanimación se retrasa durante más de dos minutos o si existía acidosis metabólica previa, el bicarbonato es muy útil. Está indicado cuando el pH venoso está por debajo de 7,20. Se suelen administrar dosis iniciales de 0,5-1 mEq/kg, aunque se pueden precisar dosis totales de más de 8 mEq/kg.

Si no se pueden medir los gases sanguíneos, se administra 0,5 mEq/kg y se repite en 10 minutos.

En todos los casos, es necesaria una ventilación adecuada para eliminar el CO_2 generado y hay que tener en cuenta que no se puede mezclar el bicarbonato con soluciones que tengan calcio o catecolaminas y que no se debe administrar por vía intratraqueal.

SOPORTE VITAL PROLONGADO: Con él se pretenden minimizar los efectos de la hipoxia tisular. Consiste fundamentalmente en el tratamiento del edema y el mantenimiento de las constantes vitales.

Aunque hasta ahora se ha tratado el tema de las complicaciones anestésicas desde un punto de vista más o menos general, este se ha basado principalmente en la especie canina. Sin embargo, dentro de los animales de experimentación es frecuente que nos encontremos ante otras especies. Por ello, se va a intentar explicar de forma somera las complicaciones más frecuentes que puede tener cada una de ellas:

Consideraciones específicas

Lagomorfos:

El estrés es el factor más importante a contrarrestar durante el periodo pre y postanestésico. Además, los conejos tienen una cavidad torácica pequeña que se puede comprimir fácilmente por la dilatación de las vísceras abdominales (acumulación gaseosa de cualquier origen) o por un posicionamiento inapropiado.

Aparte, se han visto por lo menos dos condiciones que rutinariamente pueden comprometer la recuperación anestésica.

Por un lado, los conejos pueden tener una infección respiratoria de las vías superiores (de manera subclínica o evidente). Estos animales tienen comprometida la función respiratoria lo que puede llevar a un intercambio gaseoso pobre durante la anestesia, una incapacidad para respirar y finalmente la muerte.

Por otro lado, se observa frecuentemente el compromiso de la función renal como consecuencia de una infección con *Encephalitozoon cuniculi*. Aunque estos animales se recuperan bien de la anestesia, pocos días después presentan fallo renal. Esta condición se puede observar mediante una analítica sanguínea preoperatoria y se ha de estabilizar al animal antes de cualquier anestesia.

La intubación es dificultosa pero no imposible. Sin embargo, intentos repetidos originan trauma laríngeo que termina con una inflamación y una obstrucción respiratoria durante el periodo perianestésico.

Hay que tener en cuenta que si la contención del animal no es la apropiada se puede producir una fractura de la espina lumbar.

Como consecuencia de que un 50% de los conejos tienen en circulación atropina-esterasa, la atropina presenta efectos variables y por tanto se recomienda la utilización de glicopirrolato cuando se requiera un anticolinérgico.

Cobayas y chinchillas

Son animales fácilmente asustadizos y con tendencia a complicaciones relacionadas con el estrés. Además, almacenan comida o papel masticado que, en caso de que se desprenda, puede llegar a obstruir la glotis. También es habitual que regurgiten durante la inducción y es importante la monitorización activa de la permeabilidad de las vías aéreas ya que producen abundante cantidad de secreciones bronquiales que pueden obstruir los bronquios o la tráquea.

La ausencia de vasos periféricos disponibles para la cateterización dificulta el uso de fármacos durante una emergencia, aunque se puede intentar la utilización de la vena cefálica.

Como son animales dependientes de vitamina C, cualquier deficiencia de la misma o la presencia de enfermedades subyacentes pueden complicar la anestesia.

La intubación es difícil y complicada como consecuencia de la fusión del paladar blando a la base de la lengua que deja una pequeña

abertura denominada ostium palatino, que está muy vascularizado, es frágil y sangra fácilmente si sufre un trauma. Si no se intuba, el mantenimiento anestésico se debe realizar con una máscara.

Pequeños roedores

Debido a su pequeño tamaño, la preparación preanestésica de estos animales es difícil, si no imposible. Los procedimientos de rutina son raros y frecuentemente son animales con alto riesgo anestésico. El acceso a una cateterización periférica no suele estar disponible y la intubación es muy difícil.

Se debe tener en consideración el tamaño de su musculatura a la hora de inyecciones intramusculares de lo que son proporcionalmente grandes volúmenes de fármacos o fármacos irritantes (bajo pH o con un disolvente irritante) ya que muchas veces estos animales terminan automutilándose.

También, hay que tener en cuenta que el miedo y el dolor les pueden hacer agresivos.

Hurones

Es frecuente que hayan ingerido un cuerpo extraño o tengan enfermedades subyacentes como el insulinoma o el hiperadrenocorticismo. Es muy importante la estabilización de estos pacientes antes de proceder a la anestesia. Un ayuno prolongado u otras enfermedades pueden derivar en una hipoglucemia.

Aunque tienen unas venas periféricas pequeñas, la cateterización de la cefálica, la safena o la yugular es relativamente sencilla. Como consecuencia de una pobre función cardiovascular (frecuentemente consecuencia de la preanestesia), la compresión de la vena cava por las vísceras cuando el animal está en decúbito dorsal y el efecto directo o indirecto de ciertos fármacos, es frecuente la hipotensión durante una anestesia general. Aunque no hay estudios que lo corroboren, se ha observado que el uso de dopamina para mantener la presión sanguínea provoca fallos renales irreversibles.

Por otro lado, son muy sensibles a los efectos sedantes del butorfanol por lo que las dosis recomendadas de este fármaco son 0,005-0,1 mg/kg llegando rara vez a 0,2 mg/kg.

Todos los animales a los que se ha hecho referencia en estos apartados anteriores pueden quedar con los párpados abiertos durante

la anestesia por lo que es importante la utilización de lágrimas artificiales para prevenir la sequedad de córnea y su posterior abrasión.

Rumiantes

En estos animales la anestesia inhalatoria se emplea raramente porque suelen ser animales de gran valor, el procedimiento es complejo y requiere anestesias de más de 45-60 minutos. Es una anestesia de alto riesgo por la elevada incidencia de miopatías y neuropatías que se pueden producir. No obstante, los gases usados son el halotano o el isofluorano, vaporizados en oxígeno a través de un circuito circular con absorción de CO_2. Es importante sondar el rumen ya que, como el eructo queda abolido, la regurgitación es habitual. Además es necesario que, durante la recuperación, se incorpore al animal lo más rápidamente posible para favorecer el eructo.

Los rumiantes tienen tendencia a la hipoxemia durante una anestesia general, algo que se verá aumentado si se le posiciona en decúbito dorsal o lateral (se deben colocar en decúbito esternal) o por el uso de agonistas α-2 como la xilacina o la medetomidina. (Hay que tener en cuenta que son animales muy sensibles a la xilacina: más los pequeños rumiantes que los bóvidos).

Si se ha procedido a intubar, la extubación se debe realizar con el balón parcialmente hinchado.

Suidos

Son animales muy difíciles de manejar y fácilmente estresables por lo que hay que limitar su inmovilización física. El acceso venoso es difícil en un animal que esté consciente y no tranquilizado.

Algunas de las razas son susceptibles de padecer hipertermia maligna. Se ha observado que el halotano produce una mayor incidencia de hipertermia maligna por lo que el sevofluorano y el isofluorano son los anestésicos de elección. Del mismo modo, no se deben usar relajantes musculares despolarizantes (succinilcolina). En caso de aparición, su tratamiento es con dantroleno (2mg/kg).

La intubación endotraqueal es difícil por sus características anatómicas puesto que presentan una laringe y tráquea pequeñas. Por ello se necesitan tubos endotraqueales menores y la laringe tiene forma de V por lo que no hay paso recto hacia la tráquea. Además, la abertura de la boca no es amplia, lo que dificulta la visualización de la laringe.

Por todo ello, hay que tener presente las posibles complicaciones de la intubación como son:

- Rotura de la tráquea: se produce si se intenta forzar el paso del tubo endotraqueal.
- Hipertermia maligna: como consecuencia del estrés.
- Neumomediastino: consecuencia de una rotura del divertículo laríngeo cuando se fuerza el avance del tubo endotraqueal sin realizar la rotación de 180°.
- Intubación esofágica.
- Intubación bronquial.
- Imposibilidad de intubación.
- Imposibilidad de progresión con el tubo.
- Laringoespasmo.
- Intubación tardía con la consiguiente hipoxemia.

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Los bloqueantes neuromusculares (BNM) son sustancias capaces de producir parálisis muscular actuando en la unión neuromuscular donde bloquean la transmisión del impulso nervioso y por tanto la contracción muscular.

La unidad motora del sistema músculo-esquelético consta de una motoneurona, que se sitúa en las células del asta anterior de la médula espinal, su axón y el grupo de fibras musculares que están inervadas por dicho axón. El número de fibras es variable (de 3 a 2.000) en función del músculo estudiado.

Casi un 30% de estas fibras son intrafusales (dentro del huso muscular) por lo que se encargan de detectar el grado de estiramiento o acortamiento del músculo (propiocepción).

Anatomía y fisiología básica de la unión neuromuscular

El lugar donde se unen la neurona motora y la célula muscular se denomina unión neuromuscular. Ambas estructuras están separadas por la hendidura sináptica, que, obviamente, se encuentra delimitada por sus membranas celulares.

La membrana muscular, a nivel de la unión neuromuscular, llamada placa motora terminal, forma unos pliegues que aumentan la superficie de contacto. En la parte apical de dichos pliegues es donde se encuentra una mayor proporción de receptores de acetilcolina (Ach) que son nicotínicos y mayor cantidad de acetilcolinesterasa (AchE).

Cuando ocurre una contracción muscular se producen secuencialmente los siguientes acontecimientos:

1. Entrada de Na^+ a la motoneurona que despolariza la membrana y propaga el potencial a lo largo del axón.
2. Cierre espontáneo de los canales de Na^+ y apertura posterior de los de K^+, produciendo la repolarización de la membrana y la reactivación de los canales de Na^+.
3. Despolarización del terminal nervioso que provoca la entrada de Ca^{2+} (en el terminal nervioso no hay canales de Na^+) y la liberación de Ach mediante vesículas al exterior de la neurona. Esta unión depende de una proteína, denominada sinapsina I que es la encargada de reaccionar con la membrana de la terminal nerviosa y, por tanto, de formar el poro que permite la liberación de Ach.
4. Actuación de la Ach sobre los receptores colinérgicos nicotínicos situados en la placa motora terminal produciendo la apertura de los canales de Na^+, Ca^{2+} y K^+, de forma que los dos primeros iones penetran en la placa motora terminal y el último sale de la misma.
5. Despolarización de las fibras del músculo estriado y contracción del mismo si el potencial generado es lo suficientemente intenso. Este potencial es una respuesta graduada cuya intensidad depende del número de canales iónicos abiertos.
6. Hidrolización rápida de la Ach a acetato y colina por la acción de la AchE.

Usos clínicos de los bloqueantes neuromusculares

Los bloqueantes neuromusculares se utilizan para mejorar el manejo anestésico y quirúrgico. Aunque su uso en veterinaria es limitado, y casi en exclusiva en perro, su uso es apropiado para los siguientes casos:

- Durante la cirugía para producir:
  - Parálisis clínica que facilite la manipulación del paciente.
  - Inhibición de la estimulación muscular producida por el bisturí eléctrico.
  - Centrado del globo ocular en la cirugía oftálmica.
- Intubación endotraqueal.
- Espasmos laríngeos.
- Facilitar la ventilación IPPV.

Además de su uso clínico y según la *Guía para el cuidado y utilización de mamíferos en investigaciones de neurociencia y comportamiento (Guidelines for the Care and Use of Mammals in Neuroscience and Behavioral Reserch):* la parálisis sistémica se utiliza frecuentemente en experimentos neurocientíficos.

Siguiendo con los preceptos de esta guía: los agentes bloqueantes neuromusculares se pueden usar solo en animales anestesiados ya que, aunque no interaccionan sustancialmente con anestésicos y analgésicos, impiden que un animal responda etológicamente al dolor o al sufrimiento.

Sin embargo, con los avances de nuevos agentes anestésicos, las técnicas de monitorización más innovadoras y protocolos anestésicos creativos, ya no se requiere el uso de los BNM en muchos de los experimentos en los que eran necesarios.

Mecanismo de acción

Cuando los impulsos nerviosos motores alcanzan la unión neuromuscular, la Ach se libera desde las vesículas presinápticas y alcanza la membrana muscular donde los receptores nicotínicos postsinápticos específicos se activan para permitir el flujo intracelular de Na^+ y Ca^{2+} y extracelular de K^+ lo que produce la despolarización y la contracción muscular. Posteriormente, la Ach va a ser degradada por la AchE recuperándose el potencial de reposo.

La transmisión neuromuscular será más débil cuando un mínimo de un 75% de los receptores estén bloqueados y fallará completamente cuando un 90% o más de los mismos lo estén. Esto permite un «margen de seguridad» con el cual la transmisión neuromuscular puede ser normal con solo un 25% de los receptores estimulados.

El conocimiento del funcionamiento de la placa motora y los receptores nicotínicos hace que podamos diferenciar 3 tipos de bloqueo neuromuscular:

- Bloqueo despolarizante, no competitivo o de fase I.
- Bloqueo no despolarizante o competitivo.
- Bloqueo dual, de fase II o de desensibilización

Bloqueo despolarizante de fase I

En este tipo de bloqueo, la parálisis se precede por contracciones musculares asincrónicas consecuencia de la despolarización inicial. El único agente BNM despolarizante (BNMD) actualmente en uso es la succinilcolina, que estructuralmente es una molécula doble de Ach.

Las contracciones iniciales causan daño muscular en mayor o menor medida e incrementa los niveles plasmáticos de K^+, por lo que está contraindicado en caso de quemaduras, politraumatismos o enfermedad renal.

Su mayor ventaja es su rápido mecanismo de acción y la corta duración de su uso, por lo que es especialmente útil para la intubación. Sin embargo, tiene también muchas desventajas ya que puede producir efectos cardiovasculares marcados y variables como taquicardia o bradicardia, hipertensión o incremento de la presión intraocular o intracraneal (por lo que también está contraindicado en pacientes con cataratas, lesiones corneales profundas o traumatismo craneoencefálico). Así mismo causa una liberación de histamina que se asocia con hipertermia maligna y su uso repetido puede conllevar un bloqueo en fase II de larga duración con características similares a los bloqueos no despolarizantes.

El comienzo de su acción es rápido (30-60 segundos) y las dosis varían en función de la especie siendo los caballos, los cerdos y los gatos relativamente resistentes.

Tabla 28: Bloqueo despolarizante, no competitiva o de fase I

	DOSIS	DURACIÓN
GATOS	3-5 mg/kg	5-6 minutos
PERROS	0,3-0,4 mg/kg	22-29 minutos
OVEJA	0,02 mg/kg	6-8 minutos
CERDO	1 mg/kg	2-3 minutos
CABALLO	0,1 mg/kg	-
CONEJO	0,5 mg/kg	5-10 minutos

Se metaboliza por las colinesterasas plasmáticas, producidas en el hígado, una vez que la succinilcolina ha vuelto a difundir al espacio extracelular. Por ello, la enfermedad hepática y los insecticidas organofosforados (ectoparásitos) que inactivan las pseudo-AchE aumentarán su efecto.

La succinilcolina no tiene antagonista específico.

Bloqueo despolarizante de fase II

Consiste en la transformación de un bloqueo de fase I a fase II. Se produce durante la exposición prolongada del receptor a un agonista como la Ach o la succinilcolina de manera que los receptores se desensibilizan y no se produce la apertura del canal.

Si la desensibilización es consecuencia de la administración de succinilcolina a dosis altas (bolos repetidos o infusión) se produce el bloqueo de fase II caracterizado por la prolongación del bloqueo neuromuscular más allá del tiempo previsto para el metabolismo de la succinilcolina, con respuestas eléctricas similares a las que se obtienen mediante un bloqueante no despolarizante.

Por tanto, este bloqueo se puede producir cuando el paciente presenta actividad atípica de la colinesterasa plasmática.

Aunque puede revertirse con anticolinesterásicos, los efectos de la neostigmina en presencia de actividad atípica de la colinesterasa plasmástica son impredecibles, pudiendo incluso provocar la intensificación el bloqueo.

Del mismo modo, este bloqueo puede potenciarse por los agentes anestésicos inhalatorios.

Actualmente se desconoce el mecanismo que permite la transición de fase I a fase II.

Bloqueo no despolarizante

Existen varios BNM no despolarizantes (BNMnD) aunque los que se utilizan más comúnmente en la medicina veterinaria son los compuestos de aminoesteroides (pancuronio y vecuronio) y los compuestos de benzilisoquinolinio (atracorio y cisatracorio). Todos tienen un comienzo de actuación lento y una duración de media a larga.

El mecanismo de acción consiste en la competencia con la Ach por la unión a los receptores, cerrando los canales iónicos y produciendo una parálisis flácida. Su potencia es inversamente proporcional al tiempo que tarda en actuar y la dosis se puede aumentar en 1/3-1/4 de la inicial para prolongar su efecto o, incluso, algunos pueden usarse en infusión continua. Se antagonizan por agentes anticolinesterásicos.

Los BNMnD se pueden clasificar según su estructura en:

- Aminoesteroideos:
  - Pancuronio
  - Vecuronio
  - Pipecuronio
  - Rocuronio

- Atracurio
  - Cisatracurio

– Benzilquinolonas

- Tubocurarina (Curare)
- Metocurarina
- Mivacurio
- Doxacurio

Otra clasificación es en función de la duración de acción del bloqueante:

– Acción corta:

- Rocuronio
- Atracurio
- Cisatracurio
- Mivacurio

– Acción intermedia:

- Vecuronio
- Metocurarina
- Pancuronio
- Pipecuronio
- Doxacurio

– Acción larga:

- Tubocurarina

Obviamente, los distintos compuestos tienen distintas características, que de forma básica veremos en los BNM más comúnmente utilizados:

El pancuronio usado a 0,06 mg/kg comenzará su efecto tras 2-5 minutos proporcionando una parálisis de unos 45-60 minutos.

Ocasionalmente puede producir taquicardia e hipertensión y su efecto será mayor en pacientes con enfermedad hepática o renal puesto que solo puede metabolizarse hasta un 30% eliminándose el resto, sin metabolizar, con la orina.

El vencuronio (0,1 mg/kg o 0,1 mg/kg/hora si es por infusión continua) es más potente pero su efecto es más corto (20 minutos).

Sin embargo, casi no tiene ningún efecto cardiovascular. Su metabolismo es mínimo eliminándose vía biliar, por lo que puede usarse en pacientes con patología renal.

El atracurio es una mezcla racémica de 10 esteroisómeros. El comienzo de su acción es a los 2-5 minutos de su inyección y su efecto dura de 30-40 minutos a dosis de 0,25-0,5 mg/kg tanto en perros como en gatos, con un efecto cardiovascular mínimo. Prácticamente carece de efecto acumulativo, ni siquiera cuando se administra en infusión continua (0,4-0,5 mg/kg/hora). Sin embargo, ocasionalmente puede causar liberación de histamina e hipotensión.

Uno de sus metabolitos (laudonasina) puede provocar convulsiones a altas dosis en pacientes con problemas hepáticos.

El atracurio se degrada espontáneamente en sangre con más o menos velocidad en función de la temperatura y el pH sanguíneo. De esta forma, su eliminación no depende del metabolismo orgánico, aunque la hipotermia puede prolongar la duración de su efecto.

El cis-atracurio es un isómero del atracurio. Es más potente que su precursor y provoca la liberación de menos histamina.

Se han desarrollado otros BNM como el mivacurio (análogo al atracurio, de mayor velocidad de acción y menos efectos secundarios en comparación con la succinilcolina) y el doxacurio, pipecuronio o roruconio que tienen una acción predecible y mínimos efectos cardiovasculares.

El bloqueo no despolarizante se revierte con acetilcolinesterásicos como la neostigmina (0,02 mg/kg i.v.) o el edrofonio (0,5 mg/kg).

La neostigmina se administra habitualmente junto con atropina para compensar los efectos muscarínicos que se producen como consecuencia de un aumento sistémico de la Ach.

Es importante que la reversión del bloqueo se haga cuando haya comenzado la recuperación espontánea para prevenir que se produzcan bloqueos posteriores, insuficiencia respiratoria o atelectasia por una antagonización incompleta.

Se están investigando nuevas sustancias quelantes como el sugammadex que permitan antagonizar los efectos del rocuronio y del vecuronio sin que se produzcan efectos secundarios o inhibición enzimática.

Monitorización

Las técnicas de estimulación de los nervios periféricos (cubital, tibial, peroneo, etc.) permiten la monitorización objetiva del grado de bloqueo.

Entre las ventajas de este tipo de monitorización destacan las siguientes:

- Puede realizarse siempre.
- Es específica.
- Ofrece datos objetivos.
- Logra diferenciar dos tipos de BNM.
- Hace posible el diagnóstico del bloqueo de fase II.
- Evita la sobredosificación.
- Proporciona un diagnóstico diferencial entre hipoventilación central y periférica.

Sin embargo, para conseguir la administración de la dosis óptima individual de los relajantes musculares y sus antídotos, la administración de estos medicamentos en el momento oportuno y para, en caso de bloqueo residual, identificar el tipo de relajante que sigue actuando, existen unas técnicas de monitorización mediante estímulos eléctricos.

Así, se pueden evitar sobredosis y subdosificaciones y se puede evitar el riesgo de una relajación prolongada incrementándose la velocidad de recuperación.

En todas estas formas de monitorización hay factores que pueden alterar la respuesta obtenida como:

- Hipotermia: el paciente está menos relajado de lo que aparenta la monitorización
- Edema en los tejidos
- Obesidad

En estos dos últimos supuestos, puede ser necesario el uso de electrodos de aguja.

Estímulo único

Consiste en la aplicación de una corriente eléctrica de intensidad supramáxima (15-30% mayor al estímulo máximo que hace que se contraigan todas las fibras) con una duración de 200 ms. Esta corriente imita la contracción del músculo inervado por el nervio motor

sobre el que se aplica, de manera que la cantidad de movimiento en respuesta a ese estímulo supramáximo se conoce como «altura control». Esta medida debe ser tomada antes de la administración del BNM para, posteriormente, medir el grado de relajación muscular como porcentaje de la altura respecto a la medida inicial; es decir, necesita calibración.

La contracción muscular se restablece cuando el 70% de los receptores están ocupados por el relajante muscular de manera que la sensibilidad del estímulo único es baja y no es útil para la práctica clínica.

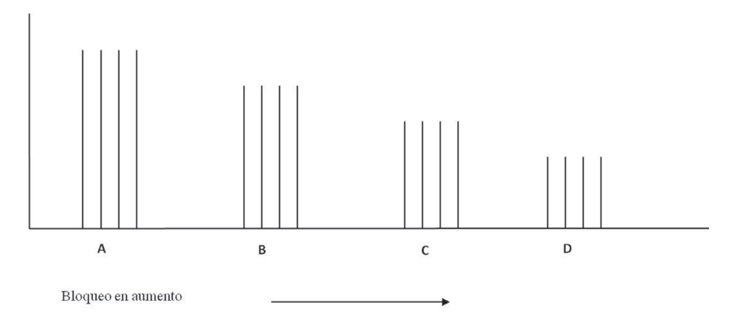
Para la monitorización, estos estímulos deben aplicarse con un intervalo de 10 segundos.

TOF o TDC (*Train of four* o tren de cuatro)

Utilizando un electroestimulador, se crean cuatro descargas de 2 Hz en dos segundos seguidas de una pausa de 10 segundos.

Se usa para evaluar el inicio, la intensidad y la recuperación del bloqueo neuromuscular.

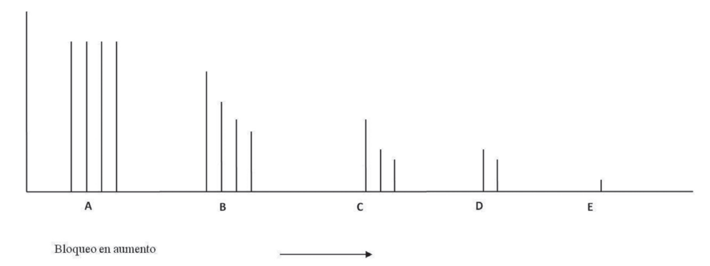
Si el animal está bajo el efecto de la succinilcolina (BNM despolarizante), se observará una disminución progresiva de las contracciones, es decir, una caída de la amplitud de la respuesta.



Respuesta al estímulo doloroso: Tren de cuatro, con acción de la succinilcolina

Si el BNM ha sido no despolarizante, se observará una atenuación de la intensidad de contracción desde el 1.er al 4.º estímulo (como un desvanecimiento); subsecuentemente, la cuarta contracción desaparecerá con un 75% de receptores bloqueados, la tercera con un 80% de receptores bloqueados, etc. hasta que el bloqueo sea completo.

La existencia del «desvanecimiento» permite el cálculo de la ratio TOF, que es la amplitud de la cuarta contracción en relación con la primera, de forma que una ratio de 0,7 está asociada con el inicio de la recuperación clínica y una ratio de 0,9 con un nivel de recuperación adecuado.



Acción de un RMND. A: los cuatro estímulos tienen la misma amplitud; no hay bloqueo. B: hay agotamiento de la respuesta: bloqueo parcial (T1/T4 = 0,5), de manera que menos del 75 de los receptores están ocupado por el RMND. C: hay tres respuestas (85% de los receptores estan ocupados). D: hay dos respuestas (90% de los receptores están ocupados), E: una respuesta (95% de los receptores ocupados). Si no hay respuesta el 100% de los resceptores están ocupados.

% Recep. ocupados	T1 (% del control)	Cociente TOF	Grado de BNM
100	0	0	Posponer reversion
90	10	0	Bloq. quirúrgico
80	25	0	Reversión posible
80-70	95	0,6-0,7	Recuperación clínica
60	100	0,9-1	Recuperación clínica

A pesar de lo anteriormente expuesto, hay que tener en cuenta que el TOF pude estar influenciado por la localización de los electrodos, tipo de electrodos y por la impedancia de los mismos y de los tejidos, de forma que se puede considerar que no es una monitorización totalmente exacta.

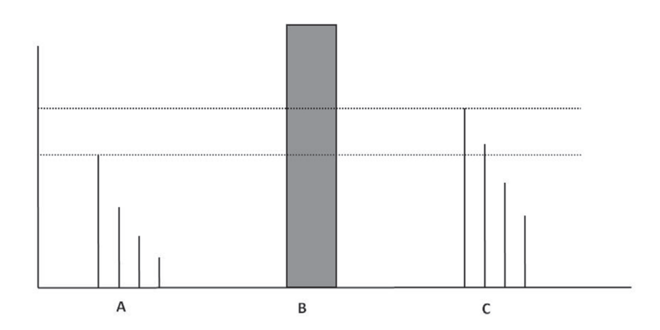
Estimulación tetánica

Se realiza un estímulo tetánico que consiste en una descarga de 5 segundos de duración a 50 o 100 Hz, seguida de otra tras 3 segundos. En un animal con un bloqueo neuromuscular con succinilcolina se observa una contracción tetánica seguida de una contracción puntual de idéntica intensidad a la tetánica.

En un animal con un bloqueo mediante un BNM no despolarizante, se observa una atenuación de la intensidad contráctil durante los 5

segundos y a continuación una contracción más intensa debida a un fenómeno denominado «facilitación tetánica» pero cuya intensidad no puede mantenerse en el tiempo.

Este fenómeno se produce como consecuencia de que la alta frecuencia de la descarga genera una gran demanda de Ach en la sinápsis muscular provocando que se agoten sus depósitos. Durante el estímulo tetánico, gran cantidad de Ca^{2+} entra en el nervio no pudiendo eliminarse en la misma proporción de manera que este ión se acumula en la terminal nerviosa.



Estímulo tetánico tras la administración de un BNM no despolarizante. A: estimulación TDC. B: estímulo tetánico. C: estimulación TDC con facilitación post tetánica

Debido a que es el Ca^{2+} el que activa la liberación de Ach, un estímulo normal aplicado a un nervio tras un estímulo tetánico libera una gran cantidad de Ach.

Cuando el número de receptores de Ach disponibles es escaso como consecuencia de la acción de un BNM no despolarizante, la respuesta al tétanos no puede mantener su intensidad, apareciendo el debilitamiento tetánico posterior.

La presencia de este debilitamiento es muy útil para detectar un bloqueo residual.

Si entre dos estímulos tetánicos transcurre un tiempo inferior a los 6 minutos, este interfiere con los patrones de estimulación de un estímulo simple, un TDC o una doble ráfaga, causando interpretaciones erróneas del estado del bloqueo. Además, este estímulo es muy doloroso si se practica al paciente no anestesiado.

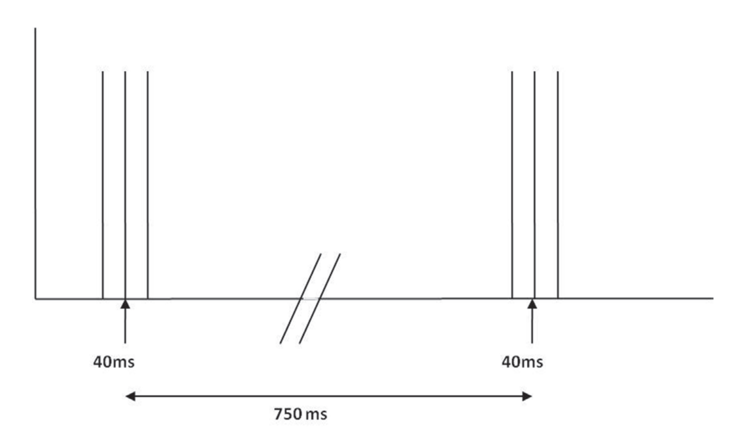
La potenciación postetánica puede observarse con cualquier método de cuantificación.

Doble ráfaga (*Doble Burst Stimulation* o DBS)

Consiste en la utilización de dos ráfagas cortas de estímulos tetánicos (50Hz en 60 ms) separadas entre sí por 750 ms.

Este doble estímulo permite observar más fácilmente la fatiga en forma clínica que con el TDC porque la respuesta consiste en la observación de dos contracciones musculares separadas.

Es utilizada para detectar el bloqueo neuromuscular residual ya que es el patrón más sensible para ello (su especificidad es de un 96%). Si con la doble ráfaga no se detecta diferencia entre la magnitud de las dos respuestas evocadas, la situación se corresponde con una recuperación suficiente del bloqueo.



Doble estímulo. si existe acción de un BNM, la amplitud de la segunda contratación esta debilitada

En un músculo no relajado, ambas contracciones son cortas e isométricas mientras que si el músculo está relajado, en la segunda se observa un debilitamiento.

Cuenta postetánica (CPT)

En los casos en los que se requiera monitorización profunda del bloqueo, no es posible realizar esta evaluación ni por TDC ni mediante estímulo único, para lo que se requiere la CPT. Este método consiste en provocar un estímulo único de 1 Hz, esperar un minuto y producir un estímulo tetánico de 50 Hz durante 5 segundos, para, tras tres segundos de latencia, producir una serie de estímulos únicos de 1 Hz durante un minuto para contar el número de contracciones musculares que se producen.

Para cada relajante existe una correlación entre la CPT y el tiempo en que tardará en aparecer la primera respuesta del TDC.

En general, y a modo de resumen, se puede considerar de forma sencilla que las diferencias entre los BNMnD y los BNMD son las que se observan en la siguiente tabla:

Tabla 30:

	Despolarizantes	No despolarizantes
Fasciculaciones	+	-
Respuesta tetánica	No se debilita	Se debilita
Facilitación postetánica	-	+
Anticolinesterásicos	Potencian el bloqueo	Revierten el bloqueo
Dosis adicional de BNMnD	Antagonismo	Potenciación
Dosis repetidas	Pueden inducir bloqueo en fase II	No hay alteraciones

ANESTESIA LOCAL Y REGIONAL

Introducción

La utilización de anestésicos locales para conseguir el bloqueo de nervios o la analgesia regional, fue uno de los primeros métodos empleados en la cirugía veterinaria moderna, habiéndose aplicado tradicionalmente para proporcionar alivio del dolor de una gran variedad de procedimientos médicos y quirúrgicos. Pero las dificultades para el uso de esta técnica en los pequeños animales, en estado de vigilia, hicieron que fuese sustituida por los nuevos y más seguros métodos de anestesia general. Ahora sabemos, que el complemento de la anestesia local y regional para pacientes anestesiados, constituye uno de los métodos más eficaces y económicos para bloquear la transmisión del dolor, produciendo al mismo tiempo unos escasos efectos secundarios.

El empleo de los anestésicos locales, en la práctica clínica veterinaria, está emergiendo cada vez con más fuerza. La preocupación por proporcionar suficiente analgesia intraoperatoria, evitando el efecto cardiodepresor de los gases anestésicos (isofluorano, sevofluorano), ha llevado al empleo de diversos complementos inyectables. El objetivo es reducir la cantidad de anestésico inhalante necesario para mantener un plano quirúrgico de anestesia, y con ello disminuir el potencial de efectos depresivos cardiorrespiratorios.

Además de la menor alteración hemodinámica, la anestesia regional y local consigue un mejor control del dolor, permitiendo también una movilización posquirúrgica más rápida, mejorando la rehabilitación, reduciendo el íleo paralítico y estimulando el flujo sanguíneo. Son además técnicas económicas, que precisan de material poco sofisticado (jeringas, agujas hipodérmicas y espinales). Y los fármacos no suelen atravesar la barrera placentaria y pueden utilizarse en la cesárea.

La extensión de esta técnica dependerá de si estos beneficios conducen a una mejora clínica cuantificable, es decir, a un descenso en la mortalidad y morbilidad, y a un mejor resultado de la cirugía. Posiblemente, las características de la anestesia regional, combinadas con las nuevas técnicas quirúrgicas, como las mínimamente invasivas (p. ej., sustitución de la artrotomía por la artroscopia), harán posible la reducción de la incidencia y severidad de las complicaciones, y podrán reducir el tiempo de hospitalización del paciente.

A diferencia de la anestesia general, la anestesia local o regional implica la ausencia de sensibilidad de regiones determinadas del organismo, normalmente aquellas donde se interviene quirúrgicamente o se produce o existe dolor. Actualmente se considera más adecuado el término analgesia local y regional dado que la anestesia implica ausencia total de sensibilidad, dolorosa o no, y bloqueo motor o parálisis. La analgesia local y regional, salvo en algunas técnicas específicas, no produce bloqueo motor y solo inhibe la percepción del dolor. Al no afectar al cerebro, o hacerlo de forma muy leve, el nivel de conciencia no se ve afectado y el paciente debe ser tranquilizado o anestesiado en aquellos procedimientos más complejos.

Anestésicos locales

Los anestésicos locales, son los únicos agentes capaces de bloquear completamente la transmisión de los estímulos dolorosos, desde un área periférica hasta el sistema nervioso central. Aunque también son muy efectivos cuando se administran por vía sistémica, particularmente para el control de neuropatías y dolores crónicos.

Estas drogas actúan directamente sobre los nervios periféricos y espinales, sensores y motores, para producir una pérdida temporal de la sensación dolorosa y una relajación muscular. Este bloqueo reversible desaparece cuando el fármaco se elimina de su lugar de acción por la circulación venosa y es metabolizado.

Químicamente son aminas terciarias conectadas a un anillo aromático mediante un enlace éster o amida, y se clasifican como aminoésteres (procaína), o aminoamidas (lidocaína, bupivacaína).

La sal de la base anestésica es una amina ionizable, con escasos o nulas propiedades anestésicas por sí misma, ya que no es liposoluble ni es absorbida por la membrana del nervio. Tras depositarse en un tejido ligeramente alcalino, con considerable efecto tampón, la base anestésica es liberada. Posteriormente se absorbe por la membrana nerviosa lipídica externa, donde tiene lugar su acción anestésica. Si el ph se encuentra muy por debajo de lo normal, como en los tejidos inflamados o infectados, se disocia poca cantidad de base libre de la sal anestésica, por lo que produce una mala acción anestésica local

Aunque su mecanismo de acción depende del tipo de fármaco empleado, la mayoría de ellos inhibe la generación y conducción nerviosa provocada por estímulos sensoriales dolorosos, pero también de los no dolorosos. Todos los anestésicos locales utilizados en la clínica son agentes estabilizantes de la membrana. La droga debe pasar primero al interior de la célula, atravesando la membrana y ocupar, por asociación polar, los canales por los que se desplazan de manera habitual los iones. El efecto más inmediato y evidente es el de evitar el flujo de entrada de Na^+ y bloquear de este modo todo movimiento posterior de iones. Impiden la despolarización y por tanto detiene o retrasan la transmisión de impulsos.

Gracias a ello se produce la pérdida de sensibilidad, afectándose las percepción de sensaciones en el siguiente orden: dolor, frío, calor, tacto, sensibilidad articular y sensibilidad profunda. Produciéndose la recuperación de las mismas en el orden inverso.

Las fibras mielinizadas y las más pequeñas fibras nerviosas son más susceptibles de ser bloqueadas, que las más grandes. Las fibras autonómicas y las vías del dolor son bloqueadas antes que las fibras motoras y otras fibras sensitivas. Las fibras sensitivas resultan más sensibles al bloqueo de los anestésicos locales al tener potenciales de acción más largos y más altas frecuencias de descarga. Algunos anestésicos locales (bupivacaína y ropivacaína) realizan un bloqueo más selectivo de estas vías.

Otros factores que influyen en el éxito de la técnica incluyen la afinidad hacia los receptores, y las características específicas de la droga, tales como la liposolubilidad y pH del preparado. La conjugación con proteínas reduce la disponibilidad del principio activo, pro-

longando el tiempo de acción. Los aminoésteres (procaína) tienden a ser más hidrofílicos, tienen menos capacidad de conjugarse con proteínas, y la duración de su acción es más corta. Al contrario, los aminoamidas (lidocaína, bupivacaína) tienden a ser más lipofílicos, tienen mayor capacidad de conjugación con proteínas, y su acción es más duradera.

También influirán las características del tejido en donde la droga es depositada, como la expresión de los receptores específicos y, como decíamos antes, el pH tisular.

Su absorción sistémica viene determinada por la dosis empleada y por la vía de administración. Su absorción por mucosas, pleura y peritoneo es rápida, y casi completa. Son también, rápidamente absorbidos por vía epidural, y de forma más lenta por vía subcutánea. Su absorción es casi nula a través de piel intacta.

La principal vía metabólica para los aminoésteres es su hidrólisis por la colinesterasa plasmática, con excreción urinaria de sus metabolitos. Esta enzima es producida en el hígado, y por tanto la función hepática es importante para el metabolismo de estos fármacos. La mayoría de aminoamidas requieren una previa N-dealquilación y la subsiguiente hidrólisis en el sistema reticular endoplásmico hepático, con excreción igualmente renal. La degradación hepática, requiere su conjugación con ácido glucurónico, por lo que los gatos son más susceptibles de padecer efectos tóxicos, dada su menor capacidad de utilizar esta ruta metabólica. El grupo de las amidas da lugar a un espectro de metabolitos diferentes que en la especie humana, con menor riesgo de provocar reacciones alérgicas.

La concentración determina la potencia y la duración del efecto. La relación entre concentración y duración es logarítmica, de forma que si se duplica esta, aumenta la duración en tan solo un 30% aproximadamente.

Las concentraciones más bajas se emplean normalmente para infiltración de tejidos. El fármaco considerado también afecta a la potencia y duración de forma que si comparamos la concentración más alta de los tres anestésicos locales más utilizados tras su administración epidural, obtendremos una duración del efecto anestésico de 1-2 horas para la lidocaína, 2-4 horas para la mepivacaína y 4-6 horas para la bupivacaína. La extensión del efecto puede prolongarse por la colocación de un catéter, diseñado para permitir la infusión de anestésicos locales durante varios días.

El inicio del efecto es de pocos minutos pero está relacionado con la duración total, de forma que los anestésicos que más duran son los que más tiempo tardan en instaurar su efecto completo (bupivacaína).

La adición de bicarbonato para la solución de anestésico local, acelera el tiempo de acción de drogas, pero acorta la duración de la acción, ya que habrá una mayor proporción del principio activo que esté disponible como base.

La adición de la enzima hialuronidasa facilita la penetración tisular en la región de infiltración, acelerando el comienzo del efecto esperado, e incrementando el área de difusión y el área de la zona desensibilizada, pero acorta el tiempo de anestesia debido al aumento de la absorción.

Tradicionalmente se han añadido vasoconstrictores, como la epinefrina o fenilefrina, a la solución anestésica, con la finalidad de reducir su absorción sistémica, evitando sus efectos tóxicos generales, y además prolongar la duración de su acción, ya que así se mantiene más tiempo en contacto el fármaco con la fibra nerviosa. Pero dada la disponibilidad actual de fármacos de larga duración y de amplio margen de seguridad (bupivacaína, ropivacaína), su adición parece no ser siempre necesaria. Además algunos estudios indican la presentación de efectos adversos cuando estos preparados se emplean en anestesia espinal, y así por ejemplo se ha relacionado la presentación de síndrome de cauda equina debido a alteraciones isquémicas. Sin embargo, en estudios practicados sobre modelos animales, no se ha detectado descenso del flujo sanguíneo en la médula espinal cuando se emplea la epinefrina en los bloqueos espinales.

La epinefrina suele presentarse en soluciones de 1 mg/mL (solución 1/1.000). La dosis de epinefrina que habitualmente se añade al anestésico local es de 0,1 a 0,5 mg, es decir de 0,1 mL a 0,5 mL de epinefrina a 10, 20 o 30 mL de anestésico local. Debido a la inestabilidad de la adrenalina, se suelen utilizar concentraciones elevadas para prolongar el periodo de actuación.

Las soluciones que incluyen adrenalina o L-noradrenalina no deben emplearse en pacientes con alteraciones cardiacas como arritmias.

Los anestésicos locales específicos más empleados en veterinaria son la lidocaína (xilocaína®), la mepivacaína (Scandinibsa®) y la

bupivacaína (Svedocain®), si bien últimamente han aparecido otros de mayor eficacia como la ropivacaína y la levobupivacaína.

1. Aminoésteres:

- ➢ Cocaína.
- ➢ Clorhidrato de procaína; es el prototipo de todos los demás anestésicos locales, con el que se comparaban los efectos de los mismos, considerándose su potencia como de 1 punto. Su efecto se inicia a los 10-15 min. de su administración, y se extiende entre 30 y 60 minutos. Conjugada con proteína en un 6%, su constante de disociación (pk_a) es de 8.9. Debido a la corta duración de su acción, y a que puede causar reacciones alérgicas, su uso en animales es infrecuente.
- ➢ Clorhidrato de clorprocaína; presenta toxicidad mínima y buena penetración.
- ➢ Clorhidrato de tetracaína; es 10 a 20 veces más potente que la procaína. Es relativamente tóxico y de efecto anestésico prolongado.

2. Aminoamidas

Tabla 31: anestesia loco-regional

Anestésico local	Potencia	Inicio de acción (min)	Duración de acción (min)	pka	Concent. (%)	Dosis mg/kg * (gato)	Indicaciones frecuentes
Lidocaína	2	10-15	1	7.7	2, 10	12 (6*)	Tópico, IV, Bloqueo periférico y neuroaxial
Mepivacaína	2	5-10	120-180	7.6	1, 2	5	IV, Bloqueo periférico y neuroaxial
Bupivacaína	8	20-30	240-360	8.1	0,25, 0,5, 0,75	2	IV, Bloqueo periférico y neuroaxial
Ropivacaína	8	5-10	180-300	8.1	0,5-0,75	3	IV, Bloqueo periférico y neuroaxial

- ➢ Clorhidrato de lidocaína (con presentaciones al 10% en espray, y 2% en gel y en solución; 20 mg/mL); Xilocaina®, contiene adrenalina.

Es el fármaco más estable de este grupo, no se descompone por ebullición, ácidos o álcalis. Tiene una penetración superior a la procaína, extendiéndose por un campo más amplio, con efectos evidentes en menor tiempo, y persistiendo una vez y media más.

El inicio de su efecto tiene lugar entre 10 y 15 minutos, con una duración intermedia de 1 hora, o 2 horas con adrenalina. Su pk_a es de 7.7, conjugada en un 65%, y con una potencia anestésica de 2.

En los perros la dosis no debe de exceder de 12 mg/kg, y de 6 mg/kg en gatos (dosis intravenosas superiores al 22 y 11 mg/kg en perro y gato respectivamente, provocan convulsiones).

Es el anestésico local más versátil y más utilizado en los animales, teniendo efecto tópico, y empleándose principalmente, en concentraciones de 0,5-2%, para infiltración local. Para incrementar el contacto con las raíces nerviosas, y su distribución en los tejidos, puede diluirse en suero salino fisiológico. También se utiliza por vía intravenosa, para anestesia regional, y bloqueo de nervios a nivel periférico y central (epidural e intratecal).

No provoca lesión tisular e irritación, alergia e hipersensibilidad. Presenta efectos sedantes y antiarrítmicos.



Lidocaína

- Clorhidrato de mepivacína (1% y 2%); Scandinibsa®.

  Es similar a la lidocaína, tampoco provoca lesión tisular, y su toxicidad es menor que la de la lidocaína. Su acción se inicia antes que la bupivacaína (5-10 min.), pero su duración es de 2 a 3 horas. Su pk_a es de 7.6, conjugada en un 75%, y con una potencia anestésica de 2.

Este fármaco no tiene efecto tópico, de más frecuente empleo en infiltración local y en el bloqueo de nervioso central y periférico.



Mepivacaína

➢ Bupivacaína (0,25%, 0,5% y 0,75%); Svedocain®.

Produce un bloqueo más específico de fibras sensitivas que de fibras motoras, con un inicio de su acción más lento (20 a 30 min.), pero con mayor duración (4 a 6 horas) que la lidocaína. Su pk_a es de 8.1, conjugada en un 96%, y con una potencia anestésica de 8. Como la mepivacaína, este fármaco no tiene efecto tópico, de más frecuente empleo en infiltración local y en el bloqueo de nervioso central y periférico. Por su efecto selectivo y su larga duración, es la droga de elección para el manejo del dolor quirúrgico y no quirúrgico, aunque posee efecto cardiotóxico, por lo que no se deberá emplear en animales con arritmias ventriculares.

La dosis total para perros y gatos no excederá de 2 mg/kg. Dosis intravenosas de 5 y 3,8 mg/kg en perro y gato respectivamente, inducen convulsiones.

➢ Ropivacaína (0,5 %, 0,75%); Naropin®.

El inicio de su efecto tiene lugar entre 5 y 10 minutos, con una duración del mismo que se extiende entre 3 y 5 horas, y

con un efecto selectivo sobre el bloqueo de fibras sensitivas, pero con la mitad del efecto cardiotóxico que la bupivacaína. Comparable estructuralmente a la mepivacaína y bupivacaína, su pk_a es de 8.1, se conjuga con proteína en un 94%, y tiene una potencia anestésica de 8. Su empleo es el mismo que el de las dos anteriores

La dosis total en perros es de 3 mg/kg. La dosis tóxica intravenosa que provoca ataques es de 4,9 mg/kg.

Algunos autores recomiendan el empleo de combinaciones de lidocaína y bupivacaína, a la mitad de la dosis máxima, para conseguir un rápido comienzo de la acción, con una más larga duración, comparada con el efecto de cada fármaco individual.

Indicaciones y técnicas de aplicación de los anestésicos locales

Sus indicaciones son múltiples e incluyen la analgesia quirúrgica, empleándose en animales sedados, o como adyuvantes de la anestesia general, para reducir los requerimientos de gases anestésicos, incrementando la analgesia y la relajación muscular. Otras aplicaciones incluyen el alivio del dolor crónico.

Para la inyección se preparará la zona de forma aséptica. El material empleado debe ser estéril utilizando agujas de menor calibre posible, y confirmándose antes de la infiltración, mediante la oportuna aspiración, que no estemos en un vaso sanguíneo. Para minimizar el riesgo de aparición de efectos tóxicos, siempre debe considerarse la menor concentración de anestésico local efectiva, así como la utilización del menor volumen posible.

Dependiendo de su forma o lugar de administración, las técnicas de aplicación de los anestésicos locales se denominan de distinta forma.

Analgesia de superficie, o tópica

La anestesia de la piel, mucosas y ojos, se consigue por aplicación de la droga anestésica, directamente sobre el área. Muy pocas drogas son capaces de atravesar la piel y desensibilizar los nervios cutáneos. Los analgésicos locales pueden aplicarse en forma de aerosol, geles o pastas para desensibilizar el ojo y las membranas mucosas de la boca, las vías nasales, la laringe, el canal externo del oído o la uretra, en procedimientos diagnósticos y quirúrgicos menores.



Spray de Lidocaína

Las pulverizaciones (esprays) de lidocaína (10%, 100 mg/mL; Xilonibsa®), se pueden utilizar para desensibilizar la mucosa oral, nasal y laríngea durante la realización de procedimientos invasivos (endoscopia, extracción de cuerpos extraños), colocación de catéteres nasales, sondas y tubos gástricos, y muy frecuentemente para la intubación endotraqueal.



Pulverización de lidocaína previa a la intubación endotraqueal en perro


Pulverización de lidocaina previa a la intubacion endotraqueal en cerdo

La dosis de lidocaína tópica es similar a la administrada intravenosamente, y no debe exceder de 18 mg (0,18 mL) en gatos de 3 kg.

También se puede aplicar la lidocaína en forma de gel lubricante urológico (2%, 20 mg/mL) para facilitar la colocación de sonda uretrales. Como colirio anestésico se suelen utilizar combinaciones con tetracaína (solución al 0,2-1%) y procaína, para desensibilizar la conjuntiva y la córnea en intervenciones oftalmológicas.

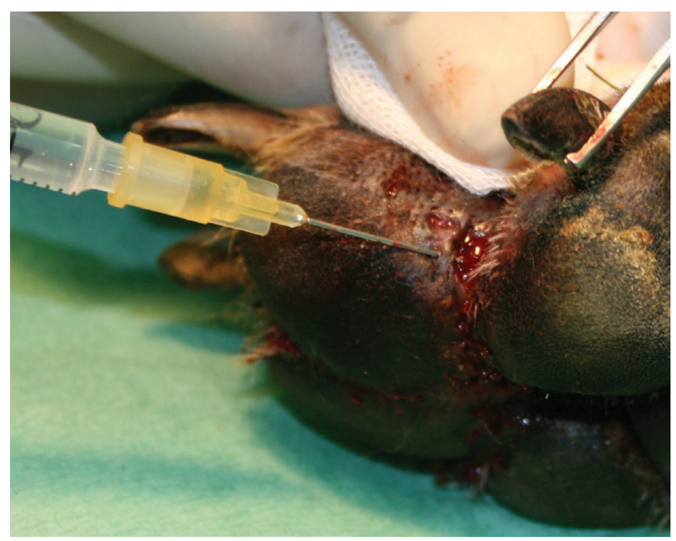


Colirio anestésico de tetracaína

También se han formulado pomadas o cremas eutécticas de lidocaína y prilocaína, capaces de atravesar el estrato córneo y proporcionar analgesia superficial para, por ejemplo, la colocación de catéteres venosos. Para su mayor efecto, tras su aplicación, precisan de un vendaje oclusivo mantenido durante 20 minutos.

Analgesia local de infiltración

Se puede realizar un **bloqueo en línea,** aplicando de forma difusa el fármaco, sobre el área operatoria, para la atención de heridas o laceraciones, la realización de incisiones quirúrgicas en la extirpación de los pequeños tumores superficiales, y para facilitar procedimientos diagnósticos invasivos, como las biopsias cutáneas y subcutáneas. En estos casos una determinada cantidad del fármaco (0,5-2 mL de lidocaína al 2%) depositada de forma intradémica, subcutánea, o entre capas musculares, será suficiente para desensibilizar la piel. Tumores de mayor tamaño, y grandes laceraciones requieren la anestesia de áreas mayores, empleando soluciones al 1%, en volúmenes de aproximadamente 0,5-1 mL/cm, depositándolo en patrones en línea o en «V», y triangulares o rectangulares alrededor de la masa a extirpar. Se debe evitar realizar inserciones múltiples de la aguja, con la finalidad de reducir el riesgo de causar hematoma. Para ello es conveniente reposicionarla tantas veces como sea necesario, a partir de una misma punción cutánea, comprobando su ubicación extravascular con frecuentes aspiraciones.



Infliltración anestésica en el espacio interdigital

Los anestésicos más comúnmente empleados para esta técnica, además de la lidocaína, son la mepivacaína y la bupivacaína.

También se puede hacer un **bloqueo de campo**, con la ventaja de que no se altera la zona de la incisión. En este grupo quedaría incluido el **bloqueo en anillo**, de mayor uso en rumiantes, para la amputación de dedos y pezones, y en general válido para intervenciones en extremidades de otras especies.

Analgesia regional intravenosa

Puede utilizarse para obtener una analgesia de corta duración de la porción distal de las extremidades, en las que se vayan a desarrollar procedimientos quirúrgicos sencillos. Para su realización, primero se ha de conseguir la exsanguinación de la extremidad, mediante la colocación de un vendaje compresivo. Una vez retirado este, pero manteniendo un torniquete proximal al codo o tarso, se inyectará a través de un catéter implantado previamente en una vena accesible distal (vena cefálica, o safena), una solución de lidocaína (0,25%-0,5%) a una dosis de 2,5 a 5 mg/kg. El efecto anestésico será evidente a los 10 minutos, desapareciendo a los 30 minutos de retirar el torniquete, que se puede mantener durante un total de 90-120 minutos. Tiempos superiores, pueden producir choque o muerte. La liberación del torniquete se debe hacer lentamente, para evitar reacciones tóxicas, consecuentes al paso a la sangre de una cantidad excesiva de la droga en poco tiempo.

Analgesia regional o perineural

Esta anestesia bloquea la conducción de los nervios periféricos y plexos nerviosos, que inervan la región sobre la que se va a intervenir, sin que el campo operatorio sufra ninguna modificación. El anestésico debe inyectarse adyacente al nervio pero nunca en él mismo, ya que provoca toxicidad y dolor.

Existen factores que pueden afectar de forma importante al tiempo de acción del bloqueo del nervio periférico, como la concentración y el volumen del anestésico inyectado.

La analgesia regional incluye también la analgesia espinal (epidural o subaracnoidea), que consiste en la aplicación del analgésico en el interior del canal espinal, para analgesiar las raíces nerviosas.

Cuando se inyecta un analgésico local dentro, o alrededor de la médula espinal, la conducción de impulsos a todas estas fibras

nerviosas se ve alterada, resultando un bloqueo de las funciones sensitivas, motoras y simpáticas. El bloqueo de las fibras simpáticas es un efecto colateral, moderado, pero inevitable, de la técnica de bloqueo espinal y epidural. Los efectos más graves pueden incluir la hipotensión y la bradicardia.

Algunas técnicas de analgesia regional, precisan de la inyección precisa y aséptica del anestésico local en la proximidad de las raíces nerviosas oportunas, o en pequeños espacios (anestesia espinal) lo que requiere un profundo conocimiento de la anatomía. La experiencia clínica debe alcanzarse practicando primero con infiltraciones de colorantes en cadáveres, seguido de la disección de los mismos. También se han desarrollado métodos para la localización de los nervios, basados en la respuesta motora de los mismos a la electroestimulación. Pero estas técnicas son esencialmente ciegas. La búsqueda de los nervios mediante ensayo-error, aunque de forma poco común, puede dar lugar a complicaciones, como la administración intravascular y la consiguiente toxicidad. Además es importante tener en cuenta que la administración del fármaco en el sitio justo, aumenta su efectividad, reduce la dosis requerida, y por tanto disminuye los efectos secundarios.

La localización eco-guiada de los nervios, mediante ultrasonidos permite una mejora en el resultado de los bloqueos nerviosos con una reducción de las complicaciones, ya que consigue el examen a tiempo real del área de interés, la visualización de los plexos y nervios periféricos, y estructuras anatómicas próximas, como los vasos sanguíneos. Además ayuda a guiar el avance con la aguja hacia el nervio diana, y comprobar la distribución del anestésico local.

Bloqueos nerviosos periféricos

Anestesia regional de la cabeza en el perro

El bloqueo selectivo de las ramas distales de ciertos nervios del cráneo puede proporcionar suficiente analgesia como para facilitar los procedimientos odontológicos y quirúrgicos de esta región. La mayoría de estos nervios pueden ser bloqueados con la aplicación de 0,5-1 mL de lidocaína (2%) o bupivacaína (0,5%). El volumen total a inyectar depende del tamaño del paciente, variando entre 0,5 y 5 mL. Para alcanzarlo, el fármaco podrá ser diluido en suero fisiológico hasta alcanzar la cantidad deseada.

Anestesia del globo ocular


Bloqueo anestésico de nervios del interior de la órbita

La anestesia del ojo se consigue mediante el bloqueo de los nervios del interior de la órbita (nervios lagrimal, cigomático y oftálmico), mediante la infiltración en la fisura orbitaria del hueso esfenoides, a la que se accede entre el globo ocular y el hueso cigomático.

Área anestesiada: globo ocular, conjuntiva, párpados y piel de la frente

Anestesia del maxilar superior, dientes superiores, nariz y labio superior


Bloqueo anestésico del nervio maxilar

Se consigue mediante el bloqueo del nervio maxilar en la fosa pterigopalatina, en el trayecto del nervio entre el foramen rotumdum y el foramen maxilar, al que se accede desde un punto ventral al hueso cigomático, aproximadamente a 0,5 cm del canto lateral del globo ocular.



Bloqueo anestésico del nervio infraorbitario

Anestesia de labio superior y nariz, suelo de la cavidad nasal y piel situada ventralmente al foramen infraorbital.

Se consigue mediante el bloqueo del nervio infraorbitario en el interior del canal infraorbitario, accediendo a él en su salida por el agujero infraorbitario, que puede palparse en un punto intermedio entre el borde dorsal del proceso cigomático y la encía del diente canino.

Anestesia del labio inferior

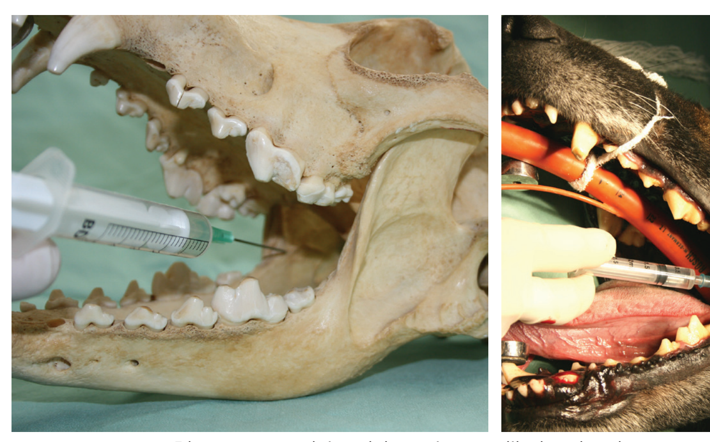
Se consigue mediante el bloqueo del nervio mentoniano (rama mentoniana del nervio mandibular), en un punto rostral al foramen mentoniano (en perros puede haber varios agujeros mentonianos; el mayor de ellos se sitúa ventral al diastema entre el 2.º y 3.º premolares inferiores).



Bloqueo anestésico del nervio mentoniano

Anestesia del maxilar inferior, mentón, incisivos, caninos y molares inferiores, y labio inferior

Bloqueo del nervio mandibular alveolar (rama alveolar inferior del nervio mandibular) en el conducto mandibular, que se abre en el foramen mandibular, en la cara medial del ángulo mandibular, al que se accede desde la boca.



Bloqueo anestésico del nervio mandibular alveolar

Anestesia regional de las extremidades anteriores

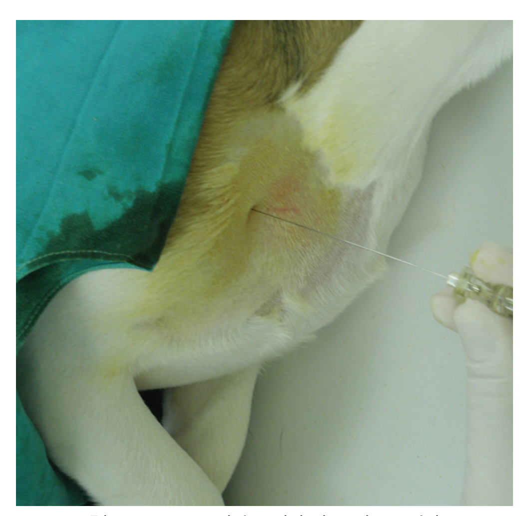
El bloqueo selectivo de nervios cervicales y torácicos, puede proporcionar nalgesia de corta duración, para facilitar procedimientos quirúrgicos de las extremidades anteriores y el tórax.

Otras técnicas ya mencionadas, como la anestesia en anillo y la anestesia regional intravenosa, son también de aplicación en las extremidades.

El bloqueo del plexo braquial permite controlar el dolor antes y después de realizar procedimientos ortopédicos en la extremidad anterior, incluso en la reparación de fracturas.

El plexo braquial está formado por las ramas ventrales de los nervios espinales (C6, C7, C8) y el primer torácico (T1). Después de atravesar el agujero intervertebral y la musculatura intertransversa cruzan el borde ventral del músculo escaleno, penetrando en la extremidad torácica por el espacio axilar, dando lugar a los nervios específicos de la misma. Estos nervios incluyen el radial, cubital, mediano, musculocutáneo, toracodorsal, supraclavicular, infraclavicular y axilar.

Para conseguir el bloqueo del plexo, se situará al animal en decúbito lateral, con el miembro que va a ser bloqueado en la parte superior. Las referencias anatómicas incluyen la articulación escapulohumeral, la tráquea, la vena yugular y la arteria axilar.



Bloqueo anestésico del plexo braquial

En medicina veterinaria, el volumen óptimo de anestésico local no ha sido todavía establecido, pero en general se inyectará un volumen grande (10-15 mL) de anestésico local, con una aguja de entre 7 y 10 cm. de longitud, en el espacio axilar (la aguja se inserta al nivel de la articulación del hombro, medialmente a la escápula, y paralela a la columna vertebral, hasta el borde caudal de la escápula), depositando el anestésico a medida que se retira la aguja.

Están descritos protocolos para realizar esta técnica con lidocaína (2%) y bupivacaína (0,75%), y combinaciones entre ellas.

Al ser esta una zona ricamente vascularizada, se tendrá especial precaución para no realizar una inyección intravenosa.

Sin embargo, aunque esta técnica es fácil de llevar a cabo, requiere un volumen elevado del fármaco y el inicio de la acción analgésica se retrasa hasta 20-30 minutos. Además las estructuras anatómicas proximales al codo no se anestesian, y es bastante común un bloqueo incompleto del plexo, que se extiende a lo largo de un tiempo variable que va desde los 20 minutos a las 2 horas.

Por ello se ha propuesto una técnica alternativa que se denomina, bloqueo paravertebral del plexo braquial. En ella, se bloquean los nervios del plexo braquial (C6, C7, C8, T1), a su salida por el foramen intervertebral correspondiente. En el desarrollo de esta técnica se deberá evitar la inyección epidural e intratecal, así como la punción de la arteria vertebral. No debiéndose practicar bilateralmente, para evitar el bloqueo simultáneo de los nervios frénicos. Aun así, esta técnica, al contrario que la descrita tradicionalmente para el plexo braquial, ofrece referencias anatómicas claras (excepto en perros obesos y muy musculados), requiere un menor volumen de fármaco, y produce un rápido efecto anestésico, que se extiende por toda la extremidad desde distal a la escápula. Por ello, esta técnica aporta una oportuna analgesia y relajación muscular para la cirugía del hombro y el codo.

También se puede conseguir, la anestesia de la extremidad anterior, mediante el bloqueo selectivo de los nervios mediano, cubital, musculocutáneo y radial, estando perfectamente definidos los puntos de infiltración. Estos bloqueos se pueden aplicar, de forma prequirúrgica y postquirúrgica, para el tratamiento del dolor en fracturas de radio, cúbito y metacarpo.

El bloqueo selectivo de los nervios intercostales puede utilizarse para controlar el dolor en perros con fracturas costales, implantación

de un catéter pleural y toracotomía. Se trata de un bloqueo fácil de llevar a cabo debido a la ubicación de estos nervios, adyacentes al borde caudal de cada costilla, debiendo, no obstante, tener la precaución de evitar la punción de los vasos sanguíneos que siguen su curso.

Para inyectar el anestésico se inserta una aguja, de 25G-22G y 2.5 cm de longitud, caudal a la costilla y en un ángulo recto sobre la piel, en un punto distal al ángulo de la costilla cerca de la inserción de los músculos longísimus dorsi e iliocostal.

Un efecto secundario no deseado, es la aparición de neumotórax, recomendándose mantener la vigilancia del animal 20 o 30 minutos tras la realización del bloqueo. Se deberá valorar el riesgo que supone la realización de este bloqueo en aquellos animales con enfermedades pulmonares graves, en los que el mantenimiento de la ventilación recae especialmente en su musculatura intercostal.

Anestesia regional de las extremidades posteriores

Bloqueo del plexo lumbar.

El plexo lumbar está situado dentro del músculo psoas, y está formado por el nervios inguinal, femoral cutáneo lateral, genitofemoral, femoral y safeno. Estos nervios emergen entre la cuarta y sexta vértebra lumbar. Para el bloqueo de este plexo, o compartimento del psoas, se requieren grandes volúmenes de anestésico, lo que conlleva un mayor riesgo de toxicidad.

De igual manera que para el plexo braquial, en medicina veterinaria, el volumen óptimo de anestésico local no ha sido todavía establecido, pero en general, se inyectará un volumen grande de anestésico local (0,3-0,4 mL/kg), habiéndose descrito diversos protocolos para la bupivacaína, y ropivacaína.

El bloqueo selectivo de los nervios lumbares y sacros proporciona analgesia de corta duración, y facilita el manejo anestésico de los perros que vayan a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos que impliquen a las extremidades posteriores y periné.

El nervio femoral nace de la parte craneal del plexo (L4-L6), dirigiéndose a través del canal femoral hacia el músculo cuádriceps femoral, tras discurrir por el muslo, entre los músculos sartorio y pectíneo. Su bloqueo produce la desensibilización de la parte medial del muslo, pierna metatarso y primer dedo. La desensibilización de la

rodilla debe ser completada con el bloqueo del nervio ciático. Recomendándose para ambos casos la utilización de electroestimulador para evitar la ubicación de la aguja en una situación intraneural, o incluso intradural.

El nervio ciático está formado por las raíces nerviosas de L6, L7 y S1, y se divide, aunque en una posición no constante, en dos componentes, uno medial, llamado nervio tibial, y otro lateral, llamado nervio peroneo común. Este último proporciona inervación a la porción dorsal de la extremidad, mientras que el tibial lo hace con la parte caudal de la misma

El bloqueo del nervio ciático produce una desensibilización del aspecto medial de la rodilla, y regiones distales a la misma. Aunque si se realiza a nivel más proximal (bloqueo parasacral) quedará también bloqueado el nervio cutáneo posterior del muslo.

ANALGESIA EPIDURAL

Permite la administración del anestésico en un punto muy próximo a los receptores oportunos en el canal medular, o a la salida de los pares espinales. Al optimizarse su unión, se obtiene una analgesia más profunda y duradera. Además, se consigue una reducción de la dosis y, por tanto, de los efectos tóxicos.

La anestesia espinal incluye la analgesia subaracnoidea y la epidural, siendo la primera de menor uso en veterinaria. En aquella se deposita el fármaco en el líquido cefalorraquídeo, una vez que la aguja haya atravesado las meninges (duramadre y aracnoides). Sin embargo la analgesia epidural está mucho más extendida, siendo de aplicación más sencilla, ya que no requiere que se penetren las meninges, sino que el fármaco bañe la médula dentro del canal medular.

Esta técnica se propone como alternativa a la anestesia general, para procedimientos quirúrgicos en ubicaciones caudales al diafragma, y en especial en individuos con mayor riesgo anestésico. Debiendo, no obstante, ir siempre acompañada de una adecuada sedación del animal, para evitar toda respuesta a estímulos externos. También se puede utilizar de forma conjunta con la anestesia general gaseosa, para reducir el requerimiento, y por tanto, el efecto cardiodepresor de los anestésicos inhalantes, resultando en una considerable mejora de la funcionalidad hemodinámica.

La técnica epidural proporciona también una excelente analgesia posoperatoria. No obstante, y aunque una única inyec-

ción epidural, proporciona un suficiente efecto intraoperatorio y posoperatorio, la colocación de un catéter epidural permite la aplicación de múltiples dosis, para atender dolores de naturaleza más crónica.

Sus principales indicaciones incluyen su empleo en animales debilitados, o cuando se requiera control profundo del dolor en un área comprendida en las extremidades posteriores y porción caudal de la cavidad abdominal, pelvis y perineo. Válida por tanto para intervenciones ortopédicas en cadera y rodilla, cesárea e intervenciones en genitales de las hembras, vejiga y próstata de los machos. También indicada para la realización de procedimientos quirúrgicos en pene, cirugía anal y de corrección de hernia inguinal.

La analgesia epidural posee también contraindicaciones, a veces de carácter absoluto, como son la presencia de sepsis (dermatitis) en el punto de inyección, la hipovolemia descompensada, y ciertas enfermedades neurológicas (meningitis, o cualquier otra que cause incremento de presión intracraneal).

La duración desconocida de la técnica quirúrgica, la existencia de fiebre o de sepsis en ubicación diferente y las coagulopatías serían contraindicaciones relativas.

Existen numerosos vasos que atraviesan el espacio epidural, y durante la inserción de la aguja, es posible que ocurra la laceración de alguno de ellos, particularmente del seno venoso del suelo del canal espinal. Si esto coincide con la existencia de una coagulopatía o tratamiento anticoagulante (no se debe practicar un bloqueo epidural antes de que transcurran 4 horas de la administración de heparina), se podría producir un hematoma epidural o una hemorragia, que podría resultar en un incremento de la presión en el canal medular. Si se vieran afectados los pares nerviosos espinales a su paso por el espacio epidural, podría producirse un cuadro de paresia o parálisis.

Además, y como dijimos antes, cuando se realiza la anestesia epidural con un analgésico local se produce un bloqueo de las funciones sensitivas, motoras y simpáticas. Esto implica la aparición de vasodilatación e hipotensión, por lo que es necesaria la monitorización cardiovascular y la fluidoterapia.

Se trata pues de una técnica sencilla y económica, pero no exenta de riesgos y complicaciones.

La clave para llevar a cabo un bloqueo epidural de forma segura, es una correcta comprensión de la anatomía del canal espinal, del espacio epidural y de las estructuras asociadas.

El canal espinal proporciona soporte y protección a la médula espinal y a las raíces de los pares nerviosos espinales. La médula se extiende desde el foramen magnum hasta el nivel de L6 en perro, y S1 en gato.

Rodeando la médula espinal y las raíces nerviosas existen tres membranas (meninges). La capa más interna es la piamadre, que se une íntimamente a la superficie de la médula y raíces de los nervios espinales. La segunda capa es la aracnoides, que envuelve a la médula, con la piamadre, creando un espacio, que queda lleno de líquido cefalorraquídeo y es rico en vasos sanguíneos, llamado espacio subaracnoideo. La membrana más espesa y superficial es la duramadre. El espacio entre esta y la aracnoides, el espacio subdural, es casi virtual, conteniendo una pequeña cantidad de líquido seroso que permite desplazamientos entre la duramadre y aracnoides.

El espacio epidural es más pequeño que el subaracnoides, es segmentado, y se extiende desde la base del cráneo hasta la entrada del sacro, rodeando a la duramadre. Este espacio está limitado dorsalmente por el ligamento amarillo *(Ligamentum flavum),* que es un ligamento elástico y espeso, que conecta las porciones laminares de los arcos vertebrales. Se encuentra relleno de grasa y tejido areolar, conteniendo vasos linfáticos, venas y las raíces de los pares nerviosos espinales que lo atraviesan, pero no dispone de líquido libre.

En la especie humana, la anestesia epidural, puede llevarse a cabo virtualmente a cualquier nivel del canal medular. En veterinaria normalmente se realiza a través del espacio lumbosacro.

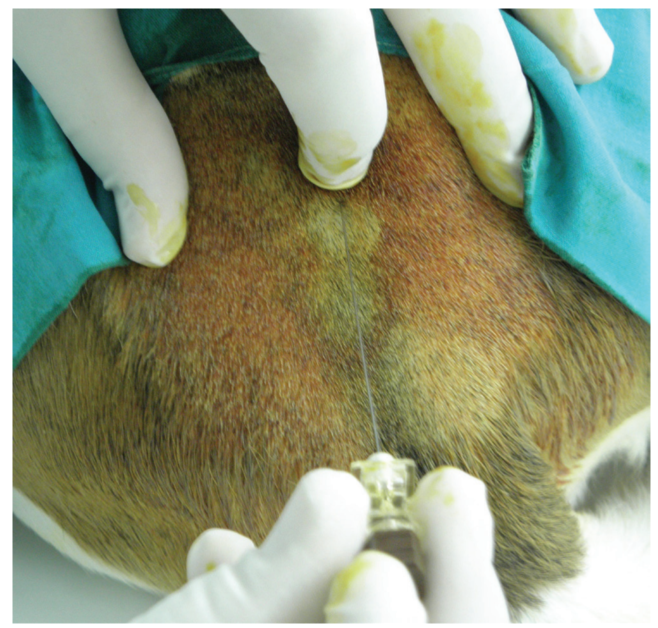
Para asegurar la correcta colocación de la aguja espinal en el espacio epidural, el animal debe permanecer inmóvil, por lo que este procedimiento debe desarrollarse manteniéndole bajo anestesia general o sedación profunda. Cuando la sedación sea más superficial, se requiere la aplicación de un anestésico local en el punto de inoculación.

El equipo necesario para esta técnica es sencillo, empleándose agujas espinales de 20 a 22 G, y 1.5 a 3.5 pulgadas, en función del tamaño del animal. Además se precisarán jeringas y guantes estériles, y material de limpieza y desinfección quirúrgica. Existen también kits comerciales para cateterización epidural, con aguja de Tuohy.

En todo momento se ha de seguir una técnica aséptica.

El animal se dispondrá en decúbito esternal o lateral, según si se quiere conseguir una analgesia bilateral o lateral, y con la cabeza más alta que las extremidades posteriores. Estas se dispondrán avanzadas cranealmente o colgando sobre una camilla, para así ampliar al espacio lumbosacro. Tras el rasurado del área, su lavado quirúrgico y preparación del fármaco, se identificará el punto de inyección.

Aquel espacio puede ser localizado palpando, como referencia, los extremos craneodorsales de las alas del íleon, y la apófisis espinosa de la L7. La aguja debe insertarse perpendicular a la piel y centrada en la línea media de la depresión situada inmediatamente caudal a dicho relieve, y craneal a la prominencia que se corresponde con la cresta sacra. La aguja penetrará entre 1 y 5 cm según el tamaño del animal, pudiendo apreciarse el momento en que se atraviesa el ligamento amarillo.



Bloqueo anestésico epidural lumbosacro

Al retirar el fiador metálico, debe distinguirse si existe salida de líquido cefalorraquídeo, en caso de que la ubicación de la aguja haya alcanzado el espacio subaracnoideo, o sangre, por haber alcanzado el plexo venoso del suelo del canal medular. En caso contrario, aún

se debe verificar la correcta ubicación epidural del extremo de la aguja, mediante la inyección, sin resistencia alguna, de 0,5-1 mL de aire, o mediante la técnica de la gota pendiente, que será absorbida desde el cono de la aguja, gracias a la presión negativa existente en dicho espacio. Si el extremo de la aguja se encontrara en el ligamento interespinoso o en el ligamento amarillo, encontraríamos mucha resistencia en la inoculación.

Una vez estabilizada la posición de la aguja espinal, se inyectará el fármaco, en un volumen recomendado de 1 mL/5 kg de peso, siendo un signo claro de efectividad de la técnica, la relajación casi inmediata del esfínter anal y de la cola.

El volumen inyectado no debe ser excesivo. La migración craneal de la droga por el espacio epidural, utilizando aquella pauta produce un bloqueo craneal a la primera vértebra lumbar. El máximo volumen recomendado, independientemente del peso es de 6 mL, no debiendo colocar al animal de modo que la cabeza quede más baja que el resto del cuerpo, ya que favorecería la progresión craneal del anestésico.

El mecanismo de acción de los anestésicos locales administrados por vía epidural, incluye su difusión en áreas paravertebrales al pasar a través de los forámenes intervertebrales, resultando en un bloqueo paravertebral múltiple. Un segundo mecanismo implica la difusión del anestésico a través de la duramadre, hasta el espacio subaracnoideo, y actuando sobre las raíces de los pares espinales. Y un tercer mecanismo sería su acción directa sobre la médula espinal.

Con el empleo de dosis de 0,22 mL/kg de bupivacaína al 75%, se consigue el bloqueo desde la primera vértebra lumbar, y desde la decimoprimera torácica con 0,31 mg/kg. Este bloqueo tendrá una duración de entre 2 y 6 horas, aunque con un periodo de latencia, en que no se alcanza el efecto deseado, de aproximadamente 20-30 minutos. Sin embargo, y a pesar del menor periodo anestésico que ofrece la lidocaína, esta sigue siendo de mayor uso en veterinaria.

La administración epidural de opioides, especialmente de morfina en veterinaria, permite su unión preferencial con sus receptores específicos en los cuernos dorsales de la médula, permitiendo una reducción de su dosis total. Estos fármacos producen la inhibición presináptica y postsináptica de la transmisión de vías aferentes, produciendo analgesia de larga duración, no asociada con bloqueo sensitivo, motor ni simpático, sin producir afectación de la propiocepción ni actividad motora eferente. Sin embargo, producen el

alivio del dolor visceral y somático, con menores efectos adversos, como depresión respiratoria, en el periodo posoperatorio, sin haber sido asociada con efectos cardiovasculares durante la anestesia con isofluorano.

La administración epidural de 0,1 mg/kg (diluidos en solución de suero fisiológico hasta alcanzar 0,2 mL/kg), produce analgesia durante un periodo variable de entre 10 y 24 horas en perros.

La baja liposolubilidad de la morfina determina que alcance más lentamente el líquido cefalorraquídeo, y por tanto el inicio de su acción se retrase con relación a otros opioides, como el fentanilo que atraviesa más rápidamente las meninges. Sin embargo esto permite a la morfina tener un largo periodo de acción, frente al más corto efecto de otros fármacos del grupo más liposolubles, que son arrastrados hacia la circulación sistémica más rápidamente.

Se están utilizando las combinaciones de drogas opiáceas con anestésicos locales para optimizar una analgesia de larga duración, con mínimos efectos depresivos cardiorrespiratorios. La combinación de morfina con bupivacaína, produce una analgesia de 24 horas de duración frente a las 10 horas que se obtienen con la administración epidural exclusiva de morfina.

Aunque no es corriente su uso clínico en los animales, la administración epidural de otros fármacos, como los α-2 agonistas, ketamina, inhibidores de la colinesterasa, midazolán y AINE, puede producir algunos beneficios en la calidad del bloqueo neuroaxial.

La clonidina es el prototipo de α-2 agonista, utilizado en el bloqueo neuroaxial, en combinación con los anestésicos locales. Alguno de los beneficios que produce son la prolongación e intensificación de los efectos de los anestésicos empleados en el bloqueo epidural, sin incrementar la hipotensión, reduciendo la dosis de aquellos y sin provocar déficits motores. Además posee efecto sinérgico en sus combinaciones con los opioides.

Otro nuevo aditivo epidural es la neostigmina, que actúa como inhibidor de la colinesterasa, que además de impedir la rotura de la acetilcolina, produce una estimulación de los receptores muscarínicos y nicotínicos de la médula espinal, induciendo analgesia.

La anestesia epidural es por tanto, un método seguro y eficaz para proporcionar analgesia intraoperatoria y para aliviar el dolor posoperatorio. La combinación de anestésicos locales y opiáceos,

permite obtener un bloqueo motor y sensitivo eficaz, para el desarrollo de procedimientos quirúrgicos a desarrollar en las extremidades posteriores y abdomen. Los escasos efectos secundarios que provoca pueden ser oportunamente corregidos, y que quedan compensados claramente con los beneficios obtenidos.

EUTANASIA

Características generales. Definiciones. Legislación

Etimológicamente, el término eutanasia significa «buena muerte» en griego clásico, y modernamente se considera como el acto de sacrificio humanitario con el mínimo dolor, temor y angustia.

El RD 53/2013 sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos define eutanasia o sacrificio por métodos humanitarios como el sacrificio de un animal con el menor sufrimiento posible, de acuerdo con su especie y estado

En su artículo 28 dice que al término de todo procedimiento se decidirá si el animal debe mantenerse con vida o debe ser sacrificado mediante un método humanitario. En todo caso, no se conservará con vida a un animal si, a pesar de haber recuperado la salud en todos los demás aspectos, es probable que padezca un dolor o sufrimiento duraderos. A este respecto, tales decisiones serán adoptadas por el veterinario responsable de la salud de los animales.

Según la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos, en su artículo 6, los Estados miembros velarán por que el sacrificio de los animales conlleve un mínimo de dolor, sufrimiento y angustia.

En su anexo IV, detalla los métodos de sacrificio admisibles y sus excepciones:

1. En el proceso del sacrificio de los animales, se utilizarán los métodos enumerados en el cuadro a continuación.

Se podrán utilizar otros métodos diferentes de los enumerados en el cuadro:

a. Si los animales están inconscientes, a condición de que el animal no recobre el conocimiento antes de morir.

b. Si los animales se utilizan en una investigación agrícola, cuando el objetivo del proyecto disponga que los animales se mantengan en condiciones similares a las de los animales de granja comercial, dichos animales podrán ser sacrificados de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo I del Reglamento (CE) n o 1099/2009 del Consejo, de 24 de septiembre de 2009, relativo a la protección de los animales en el momento de la matanza.

2. El sacrificio de los animales debe completarse por uno de los siguientes métodos:

   a) Confirmación del cese permanente de la circulación.
   b) Destrucción del cerebro.
   c) Luxación cervical.
   d) Desangramiento.
   e) Confirmación del comienzo del rigor mortis.

Tabla 32: Métodos de eutanasia

Animales, observaciones/ métodos	Peces	Anfibios	Reptiles	Aves	Roedores	Conejos	Perros, gatos, hurones y zorros	Grandes mamíferos	Primates no humanos
Sobredosis de anestésico	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Pistola de clavija perforadora			(2)						
Dióxido de carbono					(3)				
Luxación cervical				(4)	(5)	(6)			
Conmoción cerebral/golpe contundente en la cabeza				(7)	(8)	(9)	(10)		
Decapitación				(11)	(12)				
Aturdimiento electrico	(13)	(13)		(13)		(13)	(13)	(13)	
Gases inertes (Ar, N2)								(14)	
Disparo con rifles, pistolas y municiones adecuados			(15)				(16)	(15)	

Requisitos (Con referencia a la tabla)

1. Debe administrarse, en su caso, sedando previamente.
2. Únicamente reptiles grandes.
3. Únicamente con liberación paulatina del gas. No utilizar en roedores en estado fetal y neonatos.

4. Únicamente para aves de menos de 1 kg. Las aves de más de 250 g deben sedarse.
5. Únicamente para roedores de menos de 1 kg. Los roedores de más de 150 g deben sedarse.
6. Únicamente para conejos de menos de 1 kg. Los conejos de más de 150 g deben sedarse.
7. Únicamente para aves de menos de 5 kg.
8. Únicamente para roedores de menos de 1 kg.
9. Únicamente para conejos de menos de 5 kg.
10. Únicamente en neonatos.
11. Únicamente para aves de menos de 250 g.
12. Únicamente si otros métodos no son posibles.
13. Requiere material especial.
14. Únicamente en cerdos.
15. Únicamente en condiciones de campo por tiradores experimentados.
16. Únicamente en condiciones de campo por tiradores experimentados si otros métodos no son posibles.

Métodos no aceptables

Hipotermia

La hipotermia consiste en sacrificar a los animales exponiéndolos a muy bajas temperaturas, como por ejemplo en los ultracongeladores. Se sabe que la hipotermia actúa como un agente anestésico hasta cierto punto. Sin embargo, no es un método de eutanasia aceptable para ningún animal. Solo se pueden utilizar los ultracongeladores para asegurar la muerte una vez que el animal esté totalmente inconsciente y sea improbable que se recupere.

Hipertermia

Se ha sugerido para algunos vertebrados poiquilotermos la elevación de la temperatura con el fin de sacrificarlos, ya que morirán por encima de su temperatura crítica, la cual puede ser de solamente unos grados por encima de su rango de actividad normal, pero esto no es aceptable. Los animales nunca serán introducidos en agua hirviendo ya que causa un dolor intenso y una muerte lenta.

Ahogamiento/extracción del agua

El ahogamiento no es un método humanitario de eutanasia para ningún vertebrado ya que es lento, produce estrés intenso y ansiedad por la hipoxia. No es aceptable el sacar del agua a los vertebrados con agallas (incluyendo los renacuajos).

Descompresión/vacío

Este método actúa por inducción de hipoxia cerebral. Puede haber efectos físicos adversos debidos a los gases atrapados en las cavidades corporales (por ejemplo senos, trompas de eustaquio) al expandirse, lo que puede causar dolor intenso y molestias antes de quedar inconsciente el animal. Existe además la posibilidad de fallo del equipo, resultando una rápida recompresión con dolor intenso y angustia en los animales. El animal inconsciente puede hincharse, sangrar, vomitar, convulsionarse, orinar y defecar y es estéticamente desagradable para el observador. También puede tardar algún tiempo hasta quedar inconsciente. Por estas razones no es aceptable como método de eutanasia.

Rotura de cuello

Se ha utilizado algunas veces este método para sacrificar aves. Se presiona el cuello del ave de pequeño tamaño contra una barra, también pueden usarse alicates especiales o calibres para hueso. Sin embargo, esto solo produce parálisis por la destrucción de la médula espinal y no daña al cerebro con la posibilidad consiguiente de mantener la consciencia con dolor, temor y angustia. Este método no es aceptable para la eutanasia de aves ni de ningún animal.

Estrangulamiento

Este no es un método aceptable para sacrificar ningún animal, debido al tiempo que tarda en quedar inconsciente, el dolor, la excesiva ansiedad y el estrés que produciría.

Agentes bloqueantes neuromusculares

Bajo ninguna circunstancia se utilizarán para eutanasia agentes bloqueantes neuromusculares y otros agentes que no induzcan pérdida de consciencia previa a la muerte.

Ketamina

La ketamina no se considera aceptable como agente único para eutanasia, ya que serían necesarios grandes volúmenes. En conejos

se producen potentes convulsiones y vocalizaciones que lo hacen estéticamente inaceptable

Puede ser aceptable usado junto con xilacina.

Sedantes

Los sedantes no son aceptables como agentes eutanásicos debido a los enormes volúmenes que serían necesarios para producir la muerte.

Sulfato magnésico

Se ha utilizado solo o junto con pentobarbital sódico a 80 mg/kg. Es un agente bloqueante neuromuscular y un depresor del miocardio, no un depresor del sistema nervioso central. Se requieren grandes volúmenes y los animales pueden mostrar espasmos musculares, episodios convulsivos, vocalizaciones, respiración jadeante y defecación antes de morir.

El animal permanece consciente hasta que el cerebro sucumbe a la anoxia anoxémica.

Carece de efectos analgésicos o anestésicos y por ello no es aceptable como agente único.

Otros anestésicos inyectables

Se puede inducir la eutanasia con muchos otros agentes (ejemplo: alfaxolona/alfadolona, propofol) pero debido a que estos agentes poseen un margen de seguridad relativamente amplio, se necesitarían dosis muy altas reduciendo su aceptabilidad.

Protóxido de nitrógeno

Son necesarias concentraciones hipóxicas de casi el 100% para conseguir la eutanasia y es de actuación lenta causando por ello estrés innecesario. El animal se convulsionará después de perder la consciencia, lo que reduce la aceptabilidad para el observador. No es un agente eutanásico aceptable. Sin embargo, se puede utilizar con otros agentes para acelerar el comienzo de la anestesia.

Ciclopropano

El ciclopropano es un método humanitario de eutanasia para la mayoría de los animales de laboratorio, ya que produce una anestesia

rápida y profunda. Sin embargo, es inflamable con aire y explosivo con oxígeno, lo que lo hace peligroso para el técnico. Esto reduce su aceptabilidad como agente para eutanasia.

Éter (éter dietílico)

El éter es irritante para las membranas mucosas y a concentraciones altas, habitualmente encontradas en el interior de los contenedores y campanas, puede ser estresante para los animales, ya que eleva las catecolaminas. Si se utiliza con un vaporizador resulta menos irritante. A altas concentraciones eleva significativamente algunos parámetros bioquímicos sanguíneos (por ejemplo, glucosa).

Es peligroso para el técnico por sus propiedades explosivas. No es un método aceptable de eutanasia.

Cloroformo

Actúa deprimiendo el sistema nervioso central y produce fallo cardiaco y respiratorio. No es aceptable como agente eutanásico ya que es hepatotóxico, nefrotóxico y carcinogénico para el técnico y para otros animales. Antes de la pérdida de consciencia produce excitación. Concentraciones traza introducidas en centros de cría han mostrado interferir seriamente con los programas de cría en roedores

Metoxiflurano

El metoxiflurano se utiliza habitualmente como agente anestésico, pero es de actuación muy lenta y existe una gran probabilidad de recuperación total incluso después de veinte minutos de sobredosis. Es difícil de obtener en Europa.

Tricloroetileno

Debido a que el tricloroetileno es principalmente un agente analgésico y produce solamente anestesia ligera no es aceptable como agente para eutanasia. Es carcinogénico, produce hipercapnia y es peligroso para el técnico.

Gas cianhídrico

El gas cianhídrico bloquea la captación de oxígeno, causando dificultades respiratorias y convulsiones violentas antes de comenzar la inconsciencia y la muerte. Es además muy peligroso para el técnico. No es aceptable para la eutanasia de ningún animal.

Fenoxietanol

Este agente está diseñado como antibiótico para peces, pero administrado en cantidades suficientemente grandes puede matar. Las dosis deben ser altas y la muerte puede ser lenta, incrementando de ese modo la angustia en el pez. En algunos peces produce hiperactividad antes de la anestesia. Su descomposición química en el agua es muy lenta, lo que hace muy difícil su eliminación ya que sería peligroso para el medioambiente si se vertiese por el alcantarillado, porque puede matar a las bacterias de los sistemas de depuración de aguas residuales. No es aceptable para la eutanasia de peces.

Uretano

Se pueden colocar los animales en una solución de uretano al 1-2%. Se utiliza habitualmente como anestésico. Sin embargo, es muy carcinogénico y debido al potencial peligro para el técnico y los problemas de su eliminación segura no es aceptable.

Otros agentes

Otros agentes que tampoco deben usarse incluyen nicotina (que produce serios efectos colaterales antes de la muerte) y estricnina (que excita el sistema nervioso central y el animal permanece consciente y con un dolor muy intenso hasta que muere por asfixia).

Agentes administrados por vía oral

En algunos establecimientos de cría a gran escala se han añadido agentes al agua de bebida para la eutanasia masiva de algunos animales.

Existe siempre el riesgo de que algunos animales no reciban la dosis adecuada y el tiempo de actuación es generalmente lento. Estas sustancias son peligrosas para el técnico y no son aceptables para ser utilizadas como agentes eutanásicos.

Analgésicos narcóticos

Los derivados opiáceos como la morfina y la etorfina son depresores del sistema nervioso central al igual que los analgésicos. Su sobredosis produce la muerte por depresión de los centros respiratorios en la médula. Hay una gran variabilidad de reacciones en las distintas especies: algunas enloquecen con dosis grandes de estas sustancias. Debido a que no hay mucha información acerca

de cuán humanitarios son estos fármacos, no son aceptables como agentes eutanásicos.

Métodos aceptables con animales inconscientes

Congelación rápida

La congelación rápida se ha utilizado para minimizar la actividad enzimática, para posteriores estimaciones bioquímicas de tejidos. Las técnicas implican: (a) inmersión del animal intacto en nitrógeno líquido; (b) decapitación e inmersión inmediata de la cabeza en nitrógeno líquido; (c) congelación forzada; congelación in situ y túnel congelador. Antes de cualquier método de congelación hay que dejar a los animales totalmente anestesiados, insensibilizados o decapitados, ya que se ha visto que se puede tardar de 10 a 90 segundos en congelar las estructuras profundas por la baja conductividad térmica de los tejidos que rodean al cerebro. Solo es aceptable bajo determinadas circunstancias cuando el diseño experimental necesita este tratamiento en animales muy pequeños, como embriones, roedores y conejos neonatos El personal que realice estas técnicas debe estar bien entrenado y necesita equipamiento especial.

Exanguinación

Solo se llevará a cabo la exanguinación total después de dejar insensible al animal por otro método, debido al estrés asociado con la hipovolemia extrema, y el dolor producido al incidir vasos sanguíneos profundos. No se debe exanguinar a un animal de modo que otros animales puedan verlo u olerlo, utilizando otra habitación cuando sea posible. No es un método aceptable para el sacrificio de aves, debido a la tendencia de su sangre a formar coágulos, lo que resulta una exanguinación incompleta y por ello una eutanasia inadecuada. Tampoco es aceptable para reptiles y otros vertebrados poiquilotermos por su bajo metabolismo y su tolerancia a la hipoxia.

Inserción de aguja

Es un método eficaz para el sacrificio de algunos peces, anfibios y reptiles. Se lleva a cabo insertando una aguja afilada a través del foramen mágnum hasta la base del cerebro, para asegurar la rápida destrucción del mismo. Si no se lleva a cabo correcta y rápidamente el animal permanecerá consciente con los consiguientes dolor y angustia. Se debe dejar primero inconsciente al animal por aturdimiento o con anestesia. Este método debe ser realizado por personal competente.

Embolia gaseosa

Consiste en la inyección intravenosa de 5 a 50 mL/kg de aire. Se ha usado ocasionalmente en conejos. Se puede acompañar de convulsiones, opistotonos y vocalizaciones. Es un método muy doloroso y poco fiable y no es aceptable a menos que el animal esté totalmente anestesiado

Nitrógeno/argón

El nitrógeno o el argón desplazan el O_2 y producen la muerte por hipoxia. Al 39% de concentración, las ratas quedan inconscientes pero no hasta los 3 minutos, mostrando signos de pánico y angustia. En animales jóvenes produce inconsciencia pero no la muerte. En perros y gatos la aparición de la inconsciencia tarda 1-2 minutos, con hiperpnea unos diez segundos antes del colapso. Por ello, no es un método aceptable a menos que el animal esté anestesiado.

Etanol

Este método, consiste en la inyección intraperitoneal en ratones de 500 Ql de etanol al 70%. El etanol produce depresión del sistema nervioso central.

Los ratones manifiestan una gran pérdida de control muscular, antes de entrar en coma, seguido de una parada respiratoria. Puede haber irritación del peritoneo. A concentraciones superiores al 10% peso/volumen y que la mortalidad se debe a trauma inespecífico. No es aceptable para la eutanasia en vertebrados, a menos que estén anestesiados.

Hidrato de cloral

Actúa por depresión lenta del sistema nervioso central. No es aceptable su uso por si solo, ya que carece de efectos analgésicos, tarda mucho en hacer efecto, produce movimientos en el animal estéticamente cuestionables, se necesitan grandes volúmenes y causa irritación en el peritoneo. Se puede utilizar para grandes animales por vía intravenosa bajo anestesia, o en combinación con sulfato magnésico o pentobarbital sódico.

Cloruro potásico

El ion potasio es cardiotónico. El cloruro potásico produce jadeo, vocalizaciones, espasmos musculares y episodios convulsivos. Además no es agradable para el observador. No es aceptable para eutanasia a menos que el animal este totalmente anestesiado.

Métodos aceptables de eutanasia

Métodos físicos

Estos métodos deben producir la inmediata pérdida de consciencia a través del trauma físico del cerebro. Son los más útiles cuando los métodos farmacológicos puedan interferir en el propósito del experimento. Aunque los métodos físicos pueden ser estéticamente menos agradables para los observadores y los que sacrifican a los animales, en manos expertas son rápidos, seguros y posiblemente los que producen menos angustia en el animal. Para todos estos métodos es esencial la formación de especialistas. Estos métodos necesitan inmovilización, lo cual puede causar estrés adicional para algunos animales. Si es posible, el animal no debería ser sacrificado de modo que pueda ser visto u olido por otros animales.

Concusión (aturdimiento por golpe o *stunning*)

Se puede llevar a cabo de varias maneras dependiendo del tamaño del animal. En animales pequeños como conejos pequeños, gatitos y perritos recién nacidos, ratas, ratones, cobayas jóvenes, hámsteres, aves, pequeños reptiles, anfibios y peces un golpe en la cabeza puede ser suficiente para dejar al animal insensible. Para la correcta elección del método a utilizar son esenciales experiencia y entrenamiento.

Con animales mayores se debe utilizar equipamiento especializado del tipo de la bala cautiva no penetrante. No está indicada la utilización del martillo o del hacha de matadero como método para aturdir por golpe. Estos métodos deben ir siempre seguidos de la inmediata exanguinación, extracción del corazón o destrucción del cerebro para asegurar la muerte. Para todos los operarios es esencial el entrenamiento. Si no se realiza correctamente puede dar lugar a varios grados de consciencia con dolor concomitante. Es difícil asegurar la estabilidad en la actuación de los operarios, y por ello, solo se deberían sacrificar, cada vez, unos pocos animales. Se debe confirmar la muerte de cada animal antes de aturdir al siguiente.

Se ha utilizado con éxito un chorro de agua a alta presión para el aturdimiento de cerdos. Es un método aceptado en Suiza.

Aturdimiento eléctrico

Ha sido utilizado con peces, anfibios, aves, perros y otros carnívoros, aves de corral, cerdos, ovejas, terneros, cabras y conejos. Los

animales con cuernos no se deben aturdir utilizando este método, si estos dificultan la aplicación de los electrodos con precisión. No se debería utilizar en gatos debido a la alta conductividad de su pelaje

No es aceptable para utilizar con peces, ya que la corriente alterna estimula la contracción de la musculatura esquelética, cardiaca y lisa, induciendo tetania, no anestesia.

Para este método de eutanasia debería usarse solamente un equipo específico. Se puede utilizar la corriente alterna para aturdir a los animales, pero debe estar seguido por otro método para completar la muerte. De modo alternativo, se puede conseguir inconsciencia inmediata con parada cardiaca si los electrodos se aplican simultáneamente sobre la cabeza y el lomo del animal, pero se deben colocar los electrodos de tal modo que aseguren que la corriente se dirige a través del cerebro, para producir inconsciencia antes de la fibrilación cardiaca.

Normalmente se aplica la corriente en la cabeza del animal por medio de un par de tenazas semejantes a tijeras, con un electrodo al extremo de cada brazo. Los aturdidores de alto voltaje son más efectivos. Los animales deben estar adecuadamente sujetos, de modo que las tenazas se puedan aplicar con precisión. Los electrodos deben ir de lado a lado del cerebro y ser aplicados firmemente de modo que mantengan su posición cuando el animal caiga al suelo.

No es aceptable el aturdimiento de cabeza a cola ni de cabeza a pezuña, ya que no causa la inconsciencia inmediata Los electrodos no se deben aplicar detrás de las orejas o a ambos lados del cuello, porque paralizaría al animal sin llegar a la inconsciencia, dando como resultado dolor intenso y sufrimiento. Se debe tener cuidado para asegurar que el animal no recibe una descarga eléctrica antes de la aplicación correcta de los electrodos, situación que puede darse por contacto con otros animales que estén siendo aturdidos o por tener la piel húmeda.

El aparato debe tener un mecanismo que prevenga su funcionamiento si no le llega la cantidad mínima de corriente requerida, asimismo, debe tener mecanismos para medir el tiempo de aplicación, indicadores de voltaje e intensidad de corriente.

Los signos de un aturdimiento eléctrico eficaz son la extensión de los miembros, opistótonos, (arqueamiento del cuerpo y espasmos de las extremidades), rotación hacia abajo de los globos oculares y espasmos tónicos que cambian a clónicos con periodos de flacidez

muscular. Tras quince o veinte segundos pueden reaparecer los reflejos y el animal puede volver a respirar, por ello, debe llevarse a cabo inmediatamente otro método para asegurar la muerte, como la exanguinación. Si el animal no se aturde correctamente, puede quedar paralizado mientras mantiene plena consciencia y es capaz de sentir dolor.

Decapitación

Este procedimiento se ha utilizado para sacrificar peces, anfibios, aves, roedores y conejos pequeños. La decapitación implica la separación del cuello del animal muy cerca de la cabeza utilizando un instrumento afilado. No se recomienda la utilización de tijeras, a menos que sean adecuadas para la especie animal (esto es, que tengan unas cuchillas lo suficientemente largas) y que la presión sea lo suficientemente fuerte para separar el cuello con facilidad al primer intento. La decapitación debería ser realizada utilizando guillotinas especialmente diseñadas con ese fin, para asegurar una separación rápida en la posición correcta.

Se ha debatido ampliamente acerca del tiempo que tarda la cabeza decapitada en perder la consciencia, tanto en vertebrados homeotermos (de «sangre caliente») como en poiquilotermos (de «sangre fría») y se ha sugerido anestesiar o sedar antes al animal. Sin embargo, la inyección de sedantes o anestésicos antes de la decapitación podría incrementar el estrés previo a la eutanasia, por lo que no se considera positivo para el bienestar del animal.

En vertebrados poiquilotermos (de «sangre fría») los animales deben ser aturdidos o insensibilizados antes de la decapitación, ya que son muy tolerantes a la anoxia.

La investigación en aves ha evidenciado que se pueden evocar respuestas a estímulos visuales hasta 30 segundos después de la decapitación, lo que hace que sea inaceptable. En otros animales homeotermos, se considera que la falta inmediata de riego sanguíneo al cerebro y la anoxia subsiguiente deja la cabeza rápidamente insensible, haciendo innecesario el aturdimiento o la sedación previa. No se acepta el uso de la puntilla (Comisión de la Comunidades Europeas, 1993).

Se prefiere el uso de otros métodos cuando sea posible, hasta que investigaciones más avanzadas puedan hacer evidente una pérdida rápida de consciencia

Disparo

El disparo en la cabeza, para asegurar la destrucción inmediata del cerebro, es un método de sacrificio efectivo y humanitario para grandes reptiles y mamíferos. Se puede dividir en dos tipos: bala libre o bala cautiva (con penetración o percusión). El tipo de arma utilizada se debe seleccionar de acuerdo con la especie que se ha de sacrificar y el entorno.

(a) Bala libre: Se debe tener especial cuidado para evitar el peligro para el operador. Todo el personal debe estar entrenado en estas técnicas para asegurar la posición correcta del arma y así alcanzar directamente el cerebro. No se debe realizar dentro de un edificio el disparo de una bala libre, ya que las balas rebotadas pueden causar daño a las personas, pero se puede usar de modo eficaz en el campo por tiradores expertos. Cuando el animal se pueda sujetar convenientemente es preferible el método de la bala cautiva, ya que es menos peligroso para el personal.

En caballos se prefiere un sacrificio humanitario con bala libre.

(b) Bala cautiva: La bala cautiva penetrante es una herramienta eficaz para conseguir dejar inconscientes a muchos de los animales grandes

Los conejos grandes y los perros se pueden sacrificar también de este modo Sin embargo, no es siempre efectivo en cerdos grandes ni en toros adultos debido al grosor y densidad del cráneo. El propósito de este aturdimiento por golpe es conseguir que el animal quede inmediatamente insensible al dolor por producirle concusión. El animal debe permanecer insensible hasta que se lleve a cabo la exanguinación. Se puede reconocer un golpe eficaz, porque tras el disparo el animal se colapsa inmediatamente quedando su cuerpo y músculos rígidos y no debería presentar el reflejo de la estación. La respiración acompasada normal debería cesar, debería haber pérdida del reflejo palpebral y el ojo debería apuntar hacia fuera y no rotar hacia la zona posterior del cráneo. La efectividad del golpe aturdidor depende de la precisión al colocar la pistola, del uso del cartucho adecuado en relación a la especie y tamaño del animal, el tamaño y la velocidad de la bala cautiva y el mantenimiento en condiciones de la pistola. El lugar de penetración difiere con cada especie y por ello este método debería llevarlo a cabo solamente personal adecuadamente entrenado. Se debe utilizar la inmovilización adecuada que prevenga el posicionamiento incorrecto de la pistola. La pistola recomendada es aquella que tenga la bala cautiva

retirada en el cañón antes de disparar, mejor que aquella en la que la bala cautiva se extienda más allá del cañón, ya que, la que la tiene retirada es más probable que genere una mayor velocidad de la bala cautiva, en el momento del impacto. El operador debería asegurarse de que la bala cautiva se retrae completamente tras cada disparo, de no ser así, no debería volver a utilizar la pistola hasta haber sido reparada. La bala cautiva debe limpiarse siempre adecuadamente tras cada uso.

Dislocación cervical

Este método se utiliza para la eutanasia de peces, aves de corral, ratones, cobayas jóvenes, ratas jóvenes, conejos neonatos y gatos y perros recién nacidos.

Se puede utilizar en ratas de más edad y en conejos de hasta un kilogramo si están sedados o aturdidos antes de la dislocación. No siempre hay inconsciencia inmediata en aves de corral.

Se debe tener cuidado para asegurar la separación completa. Si se lleva a cabo correctamente debe causar graves daños al tallo cerebral y una inconsciencia instantánea Se debe confirmar la muerte por exanguinación o destrucción del cerebro).

Llevarlo a cabo puede resultar estéticamente desagradable para el operador y se recomienda, si el operador no está totalmente seguro de llevar a cabo esta técnica rápida y eficazmente, que utilice otro método. Cuando sea posible, los animales deberían estar sedados o anestesiados antes de la dislocación.

Maceración

Está aceptado este método para la destrucción de pollitos de hasta 72 horas de vida que, a menudo, tienen que ser sacrificados en gran número. Solo se deben utilizar maceradores específicamente diseñados con este fin, y bajo ninguna circunstancia deberían utilizarse aparatos eléctricos caseros.

Los peces muy pequeños (menos de 2 cm de largo) se pueden sacrificar introduciéndolos en una unidad de eliminación de residuos.

Irradiación con microondas

Este método lo usan los neurobiólogos como medio para fijar los metabolitos del cerebro, sin que pierda su integridad anatómica.

Solo se pueden utilizar aparatos especiales diseñados con este propósito (lo que no incluye los hornos microondas del hogar). Esto implica enfocar con precisión el rayo de microondas a una parte específica del cerebro. Solo se debe realizar en animales pequeños como anfibios, aves, ratones, ratas y conejos pequeños (menores de 300 gramos). Este método requiere la pericia de un especialista, pero cuando se lleva a cabo correctamente es humanitario, ya que la muerte sucede en cuestión de milisegundos. Hay que tener mucho cuidado para asegurar la posición correcta del rayo de microondas, pero el tiempo que lleve la inmovilización del animal debe ser el mínimo posible para reducir el estrés previo a la eutanasia. Se ha utilizado con éxito la irradiación de todo el cuerpo en ratones a 47-49°C, muriendo los animales en menos de un segundo.

Este no es un procedimiento rutinario para eutanasia. Se deben tomar precauciones, ya que puede ser peligroso para el operador

Métodos químicos

Muchos anestésicos se utilizan en sobredosis como agentes eutanásicos. Un anestésico es un agente que produce, de un modo controlado, la ausencia de percepción de cualquier sensación. Produce inconsciencia, analgesia y relajación muscular suficiente para realizar los procedimientos sin dolor. Las manifestaciones por sobredosis de anestésico incluyen: aparición de arritmias cardiacas; el tiempo de llenado capilar aumenta progresivamente hasta 3 o más segundos; la respiración se hace más lenta, superficial e irregular, se vuelve diafragmática o puede cesar; el color de la piel y de las membranas mucosas puede ser de pálido a cianótico; los reflejos cardiovasculares, del sistema nervioso central, musculoesqueléticos, gastrointestinales y oculares están enormemente disminuidos o abolidos; la presión sanguínea cae rápidamente hasta producir una profunda hipotensión (valor medio menor de 20-30 mmHg).

Agentes inyectables

Muchas mezclas patentadas, específicamente preparadas para la eutanasia de los animales, son sencillamente agentes anestésicos de potencia triple, como el pentobarbital sódico, pero otros pueden llevar incorporados agentes bloqueantes neuromusculares. Es esencial que el animal esté totalmente anestesiado antes de hacer efecto los agentes bloqueantes neuromusculares, para prevenir la angustia en el animal. Antes de utilizar cualquier agente para eutanasia el técnico consultará el prospecto con referencia a la dosis y vía de inyección.

En general, cuando se utilizan agentes anestésicos, el doble de la dosis anestésica produce parada respiratoria, mientras que cuatro veces esa dosis produce parada cardiaca cuando se utiliza ventilación asistida. Tres veces la dosis, normalmente, produce la muerte rápida y uniformemente en animales no ventilados.

Se puede administrar la inyección por varias vías. Se prefiere la administración intravenosa porque el efecto es más rápido y fiable. Es más fácil de administrar la inyección intraperitoneal, especialmente en especies en las que las venas son pequeñas y difíciles de acceder, pero lleva más tiempo para que actúe pudiendo causar irritación y durante ese tiempo dolor y angustia.

Debe evitarse la inyección intrapulmonar debido a las molestias que puede causar. No son aconsejables las rutas oral y rectal debido al prolongado comienzo de la acción, amplio rango de la dosis letal y la irritación potencial de los tejidos. Las vías intramuscular y subcutánea no se deben utilizar ya que tardan mucho tiempo en actuar. La vía intracardiaca es muy dolorosa y no siempre se tiene éxito al primer intento de penetrar el corazón; por ello estas técnicas no se recomiendan excepto en animales insensibilizados.

A los animales excitables y bravos se les tratará previamente con una combinación neuroleptoanalgésica, un tranquilizante u otro depresor del sistema nervioso central. Es esencial para la utilización de estos métodos que el personal esté entrenado.

Debido a los residuos en la carne, hay que tener cuidado con la eliminación de los cadáveres.

También se deben tomar precauciones para asegurar la seguridad del personal.

Barbitúricos

Son los agentes eutanásicos más ampliamente utilizados y aceptados para la mayoría de los animales. Incluye los derivados del ácido barbitúrico, oxibarbitúricos (pentobarbital sódico, secobarbital), tiobarbitúricos (tiopental) y varias mezclas de barbitúricos. El pentobarbital sódico está considerado comúnmente como el agente más adecuado. Todos ellos actúan deprimiendo el sistema nervioso central (SNC) y producen parada cardiaca y respiratoria. Producen una rápida eutanasia con un mínimo de molestia, dependiendo de la dosis del agente y la ruta de inyección (se prefiere la ruta intra-

venosa ya que es la más rápida). En algunos países solo se pueden obtener los barbitúricos con licencia.

Pentobarbital sódico Se utiliza generalmente tanto en inyección intravenosa como intraperitoneal en la concentración del 18%, (200 mg/mL) a una dosis de 200 mg/kg para eutanasia. La inyección intravenosa produce una muerte más rápida, pero la ruta intraperitoneal puede ser más fácil de realizar en muchas especies, reduciendo de ese modo el estrés causado por la manipulación. Sin embargo, el pentobarbital sódico puede producir irritación del peritoneo lo que se puede evitar diluyéndolo. La inyección intracardiaca solo puede utilizarse si el animal está totalmente anestesiado, ya que es muy doloroso y por ello no se considera aceptable. La inyección intracefálica (foramen mágnum) es eficaz en aves grandes como las de corral, pero requiere la pericia de un experto.

T-61

Este agente combina un anestésico local, un hipnótico y una sustancia curariforme (N-2-(m-metoxifenil)-2-etilbutil-1-gamma-hidroxibutiramida (20%),4,4'-metilen bis-ciclohexiltrimetil ioduro amónico (0,5%) clorhidrato de tetracaína (0,5%) en solución acuosa con formamida). Solo se puede inyectar de modo intravenoso muy lento, ya que de otro modo es doloroso. En aves pequeñas se puede inyectar en el músculo pectoral, pero no es adecuado para aves de corral. Se debe sedar al animal antes de la administración de T-61.

Se suscitó interés acerca de si el fármaco curariforme podía causar el cese de la actividad respiratoria antes de quedar inconsciente, causando por ello angustia al animal, pero se demostró que la pérdida de consciencia y la pérdida de actividad muscular en conejos y perros, aparecían simultáneamente, haciendo por esto que este agente sea aceptable para la eutanasia. El relajante muscular previene el bloqueo terminal descrito en los barbitúricos, haciéndolo más aceptable para el observador. En algunos perros hay vocalización y actividad muscular. No es una respuesta consciente, pero puede ser estéticamente desagradable. En muchos países no es una sustancia controlada y por ello puede ser más fácil de obtener que los barbitúricos. En otros países, como en Suecia, no está disponible.

Agentes inhalatorios

Los agentes inhalatorios son, o bien vaporizados, o bien conducidos como gas hasta cámaras o circuitos anestésicos. Las cámaras que se utilicen para la distribución de estos agentes, deben estar

diseñadas adecuadamente, de modo que aseguren la distribución uniforme del gas y la rápida exposición de los animales a una concentración alta del agente. Su utilización es de gran interés en muchos animales pequeños, por ejemplo aves, roedores, gatos y perros pequeños. En conejos es preferible usar otros métodos ya que reaccionan adversamente a los gases y muestran signos de excitación. Los reptiles y los anfibios pueden aguantar la respiración, lo que conduce a un alargamiento del tiempo de inducción. Los animales recién nacidos son más resistentes a la hipoxia y tardan más tiempo en morir: por ello hay que utilizar otros métodos.

Es importante seleccionar agentes que no sean desagradables al ser inhalados, porque algunos pueden ser irritantes y por ello estresantes. Los agentes que produzcan convulsiones antes de la inconsciencia son inaceptables para la eutanasia. Cuando se administren agentes inhalatorios hay que tomar precauciones de seguridad, utilizando un equipo adecuado de recogida de gases. Se debe confirmar la muerte.

Monóxido de carbono

Produce una muerte rápida, ya que se mezcla con los eritrocitos en competencia por el oxígeno, produciendo de este modo hipoxia

Como no tiene olor, la angustia es mínima o no existe.

En reptiles no es aceptable debido a su bajo metabolismo y a su tolerancia a la hipoxia. Está aceptado para pequeños animales, pero en perros y gatos después de la inconsciencia pueden aparecer vocalizaciones y convulsiones, haciéndolo estéticamente desagradable. La muerte debe confirmarse por métodos físicos.

Los animales se introducirán en la cámara solamente después de haberla llenado con un 6% en volumen de CO proveniente de una fuente de CO puro. Ya que es extremadamente nocivo y peligroso para el operador, al no ser detectable, solo debe utilizarse en un aparato de recogida de gases apropiado, tomando precauciones extremas. Deben instalarse en la habitación monitores de monóxido de carbono.

Dióxido de carbono

A concentraciones superiores al 60% el dióxido de carbono (anhídrido carbónico) actúa como un agente anestésico y produce rápidamente la pérdida de consciencia. Es muy eficaz y humanitario

para la eutanasia de la mayoría de los animales pequeños utilizándolo por encima del 70% de concentración. El dióxido de carbono estimula el centro respiratorio, lo que puede causar al animal ansiedad y estrés y al mismo tiempo resultar para el observador estéticamente desagradable.

El dióxido de carbono puede formar ácido carbónico al contactar con las membranas mucosas nasales, lo cual puede producir un efecto de hormigueo o picazón, que puede resultar moderadamente irritante para algunas especies cuando se utiliza en concentraciones menores. Para la mayoría de los animales, se recomienda situarlos inmediatamente en atmosfera de CO_2 >70%, ya que pierden la consciencia muy rápidamente debido al efecto narcótico del alto aporte de CO_2 al cerebro, sin producir hipoxia.

En animales conscientes el 100% de CO_2 puede causar grave disnea y angustia

Se recomienda el 100% de CO_2 para pollitos de hasta 72 horas de vida, porque son más tolerantes al CO_2.

El dióxido de carbono es más pesado que el aire, por ello un llenado incompleto de la cámara eutanásica puede permitir evitar la exposición al gas a los animales altos o que trepen. Por ello la cámara debe ser llenada previamente con CO_2 hasta el 70% antes de introducir los animales en ella. Sin embargo, otros opinan que puede ser mejor llenar la cámara una vez que los animales han sido colocados en ella. Las cámaras deben estar diseñadas para evitar que se hagan daño los animales y, si es posible, disponer de mecanismos por los que la concentración de CO_2 se pueda medir rápidamente y con exactitud. Hay que tener la precaución de limitar el número de animales que se pongan cada vez en la cámara, para mantener constante la concentración de CO_2.

El dióxido de carbono no es inflamable ni explosivo, por lo que presenta poco riesgo para el operador. Los extintores contra incendios y la nieve carbónica no son aceptables por la baja temperatura de ambos y el ruido que produce el extintor.

Anestésicos inhalatorios volátiles

Cuando se utilice cualquier anestésico líquido, se debe de tener mucho cuidado en no permitir al animal entrar en contacto con él. Se debe asegurar suficiente aporte de aire u oxígeno, durante el periodo de inducción para prevenir la hipoxia. La exposición a

gases anestésicos en concentraciones traza, está reconocida como un riesgo para la salud de los humanos y requiere el empleo de aparatos de recogida de gases, para ser utilizados en el ambiente de trabajo. Los anestésicos inhalatorios volátiles no son inflamables ni explosivos.

Halotano

El halotano es un agente anestésico usado comúnmente para pequeños animales de laboratorio y es de actuación rápida y libre de estrés cuando se utiliza en sobredosis para eutanasia. Posee un efecto depresor sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio

Enflurano

El enflurano es un agente anestésico usado comúnmente para pequeños animales de laboratorio y es de actuación rápida y libre de estrés cuando se utiliza en sobredosis para eutanasia. Posee un efecto depresor sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio. Se le preferirá respecto del halotano cuando se realicen trabajos de metabolismo de fármacos o toxicología, ya que en el hígado se metaboliza una cantidad muy pequeña de esta sustancia.

Isoflurano

El isoflurano es un agente anestésico utilizado comúnmente, es de actuación rápida y libre de estrés para eutanasia usado en sobredosis. El isoflurano produce depresión respiratoria y cardiovascular, sin embargo, tiene un olor picante por lo que no debe usarse con animales que sean capaces de aguantar la respiración. Es particularmente útil cuando se vayan a usar tejidos como el hepático, para estudios toxicológicos o microsomales, ya que no experimenta metabolismo hepático.

Agentes para animales acuáticos, para su absorción a través de la piel y las agallas

Benzocaína (etil aminobenzoato)

Tricaína metano sulfonato (MS-222tamponado)

Etomidato y metomidato

Quinaldina (2-metilquinolina)

Reconocimiento y confirmación de la muerte

Es esencial que todo el personal esté entrenado para ser capaz de reconocer y confirmar la muerte en todas las especies con las que estén trabajando. Los aspectos mas importantes en el reconocimiento de la muerte incluyen el cese del latido cardiaco y la respiración, ausencia de reflejos y en los animales de laboratorio pequeños, la bajada de la temperatura corporal por debajo de 25°C. El método elegido dependerá de las especies que se estén manejando. Si existiese alguna duda en la confirmación de la muerte, se debería utilizar un segundo método para sacrificar al animal.

PROTOCOLOS ANESTÉSICOS

Protocolo anestésico 1				Especie: **Conejo**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Meloxicam	0,2 mg/kg	Metacam	SC/IM	Ketamina	20 mg/kg	Imalgene 1000	IV
Cefazolina	20 mg/kg	Kurgan	IM/IV	Medetomidina	0,1 mg/kg	Domtor	IV/SC
Butorfanol	0,5 mg/kg	Torbugesic	IV				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				25-30% adicional de combinación de inducción			

Protocolo anestésico 2				Especie: **Conejo**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Meloxicam	0,2 mg/kg	Metacam	SC/IM	Ketamina	35 mg/kg	Imalgene 1000	IM
Cefazolina	20 mg/kg	Kurgan	IM/IV	Xilacina	5 mg/kg	Xilagesic	IM
Butorfanol	0,5 mg/kg	Torbugesic	IV				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				25-30% adicional de combinación de inducción			

Protocolo anestésico 3				Especie : **Conejo**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Meloxicam	0,2 mg/kg	Metacam	SC/IM	Propofol	2-3 mg/kg	Propoclear 1%	IV
Cefazolina	20 mg/kg	Kurgan	IM/IV				
Butorfanol	0,5 mg/kg	Torbugesic	IV				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				25-30% adicional de combinación de inducción			

Protocolo anestésico 4				Especie: **Conejo**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Meloxicam	0,2 mg/kg	Metacam	SC/ IM	Ketamina	25 mg/kg	Imalgene 1000	IM
Cefazolina	20 mg/kg	Kurgan	IM/ IV	Midazolan	2.5 mg/kg	Dormicum	IM
Butorfanol	0,5 mg/kg	Torbugesic	IV				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				25-30% adicional de combinación de inducción			

Protocolo anestésico 1				Especie: **Cerdo**			
PREMEDICACIÓN							
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Atropina	0,02-0,08 mg/kg	Atropina Braun	IM	Propofol	2-6 mg/kg	Propoclear	IM
Azaperona	2 mg/kg	Stressnil	IM	Atracurio	0,2-0,5 mg/ kg	Tracrium	IV
Ketamina	15 mg/kg	Imalgene 1000	IM				
Fentanilo	5-10 µg/kg	Fentanest	IV/20´				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Isofluorano/Sevofluorano; IPPV			

Protocolo anestésico 2				Especie: **Cerdo**			
PREMEDICACIÓN							
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Atropina	0,02-0,08 mg/kg	Atropina Braun	IM	Propofol	2-6 mg/kg	Propoclear	IM
Diacepan o Midazolan	1mg/kg 1mg/kg	Diacepan Dormicum	IM IM	Atracurio	0,2-0,5 mg/kg	Tracrium	IV
Ketamina	20-33 mg/kg	Imalgene 1000	IM				
Fentanilo	5-10 µg/kg	Fentanest	IV/20´				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Isofluorano/Sevofluorano; IPPV			

Protocolo anestésico 3				Especie: **Cerdo**			
PREMEDICACIÓN							
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Atropina	0,02-0,08 mg/kg	Atropina Braun	IM	Propofol	2-6 mg/kg	Propoclear	IV
Azaperona	3 mg/kg	Stressnil	IM	Atracurio	0,2-0,5 mg/kg	Tracrium	IV
Ketamina	30 mg/kg	Imalgene 1000	IM				
Acepromacina	1.1 mg/kg	Calmoneosan	IM				
Fentanilo	5-10 µg/kg	Fentanest	IV/20´				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Isofluorano/Sevofluorano; IPPV			

Protocolo anestésico 4				Especie: **Cerdo**			
PREMEDICACIÓN							
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Atropina	0,02-0,08 mg/kg	Atropina Braun	IM	Propofol	2-6 mg/kg	Propoclear	IV
Azaperona	3 mg/kg	Stressnil	IM	Atracurio	0,2-0,5 mg/kg	Tracrium	IV
Ketamina	22 mg/kg	Imalgene 1000	IM				
Xilacina	2 mg/kg	Xilagesic	IM				
Fentanilo	5-10 µg/kg	Fentanest	IV/20´				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Isofluorano 1-1.5% / Sevofluorano 2-3%; IPPV			

Protocolo anestésico 5				Especie: **Cerdo**			
PREMEDICACIÓN							
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Ketamina	2 mg/kg	Imalgene 1000	IM	Propofol	2 mg/kg	Propoclear	IV
Medeto-midina	0,03 mg/kg	Domtor	IM				
Midazolan	0,1 mg/kg	Dormicum	IM				
Fentanilo	5 µg/kg	Fentanest	IV				
Fentanilo	10 µg/kg/h	Fentanest	IV				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Isofluorano 1-1.5%			

Protocolo anestésico 1				Especie: **Rata**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Buprenor-fina	0,01-0,02 mg/kg	Buprex	IM	Propofol	4-5 mg/kg	Propoclear	IV
Midazolan	0,2-0,5 mg/kg	Dormicum	IM				
Fentanilo	100 µg/h	Durogesic	Parche dérmico				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Isofluorano 2-2.5%			

Protocolo anestésico 1				Especie: **Rata**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Ketamina	75-100 mg/kg	Imalgene 500	IP				
Xilacina	12 mg/kg	Rompun	IP				
Meloxicam	2 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Redosificar 25-30% adicional			

Protocolo anestésico 2				Especie: **Rata**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Pentobar-bital	40-60 mg/kg	Doletal	IP				
Meloxicam	2 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Redosificar 25-30% adicional			

Protocolo anestésico 3				Especie: **Rata**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Ketamina	75-100 mg/kg	Imalgene 500	IP				
Medetomi-dina	0,25 mg/kg	Domtor	SC IP				
Meloxicam	2 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Redosificar 25-30% adicional			

Protocolo anestésico 4				Especie: **Rata**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Medeto-midina	0,3 mg/kg	Domtor	SC IP				
15 min después							
Fentanilo	0,3 Mg/kg	Fentanest	IP				
Meloxicam	2 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Redosificar 25-30% adicional			

Protocolo anestésico 5				Especie: **Rata**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Ketamina	75-100 mg/kg	Imalgene 500	SC IP				
Diacepam	5 mg/kg	Valium	SC IP				
Meloxicam	2 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Redosificar 25-30% adicional			

Protocolo anestésico 6				Especie: **Rata**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Meloxicam	2 mg/kg	Metacam	SC	Isofluorano	5%	IsoFlo	IH
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				1,5-2,5%			

Protocolo anestésico 7				Especie: **Rata**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
				Propofol	10 mg/kg	Diprivan	IV
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				0,5-1 mg/kg/min			

Protocolo anestésico 1				Especie: **Ratón**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Ketamina	75-100 mg/kg	Imalgene 1000	IP				
Medeto-midina	1 mg/kg	Domtor	SC IP				
Meloxicam	2 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Redosificar 25-30% adicional			

Protocolo anestésico 2				Especie: **Ratón**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
				Propofol	75-150 mg/kg	Diprivan	IP
				Fentanilo	0,4 mg/kg	Fentanest	IP
				en la misma jeringuilla			
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Redosificar 25-30% adicional			

Protocolo anestésico 3				Especie: **Ratón**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Ketamina	100 mg/kg	Imalgene 1000	IP				
Xilacina	10 mg/kg	Rompun	IP				
Meloxicam	2 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Redosificar 25-30% adicional			

Protocolo anestésico 1				Especie: **Perro**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Medetomi-dina	0,02 mg/kg	Domtor	IM	Propofol	2 mg/kg	Propoclear	IV
Petidina	5 mg/kg	Dolantina	IM				
Meloxicam	0,2 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Isofluorano 1,8-2% Fentanilo 0,005 mg/kg cada 20 min IV			

Protocolo anestésico 2				Especie: **Perro**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Aceproma-cina	0,05 mg/kg	Calmoneosan	IM	Propofol	3-4 mg/kg	Propoclear	IV
Butorfanol	0,2-0,4 Mg/kg	Torbugesic	IM				
Meloxicam	0,2 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Isofluorano 1,8-2%			

Protocolo anestésico 1				Especie: **Gato**			
PREMEDICACIÓN				INDUCCIÓN			
Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía	Fármaco	Dosis	Nombre comercial	Vía
Ketamina	5 mg/kg	Imalgene 1000	IM				
Medetomi-dina	0,02-0,06 mg/kg	Domtor	IM				
Metadona	0,3 mg/kg	Metasedin	IM				
Meloxicam	0,3 mg/kg	Metacam	SC				
MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:				Isofluorano 1,5-1,8%			

Bibliografía

1. Aboud-Madri N. Anesthesia and Analgesia of Small Mammals. In: Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals, Gleed R.D. and Ludders J.W. (Eds). Ithaca, NY, USA: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), [actualizado enero 2006, acceso mayo de 2011] Disponible en http://www.ivis.org/advances/Anesthesia_Gleed/aboumadi/chapter.asp?LA=1
2. Álvarez I, Benito J. Métodos de anestesia y analgesia. En: Zúñiga JM, Orellana JM, Tur JA, editores. Ciencia y tecnología del animal de laboratorio. Vol 2. Salamanca: Universidad de Alcalá y SECAL; 2008. 124-127.
3. Álvarez I, Tendillo F, Burzaco O. La ventilación artificial en el perro y en el gato. [Internet]. Zaragoza. Universidad de Zaragoza. [acceso 20 de septiembre 2011]. Disponible en: http://cirugiaveterinaria.unizar.es/Inicio/Trabajos/Temas_anestesia/VENTILAC.PDF
4. Álvarez I. Analgesia local y regional. En: Manual práctico de anestesia del perro y del gato. Madrid: Extra Editorial SL, Pfizer Salud Animal; 2001. P. 95-103
5. Álvarez I. Analgesia y analgésicos. En: IX Curso práctico de anestesiología para veterinarios. Cáceres; Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón; 2009. p. 14-20,
6. Álvarez I. En: Master en ciencia y bienestar del animal de laboratorio. Módulo 5: Anestesia, analgesia y eutanasia. Anestésicos intravenosos y disociativos. Universitat Autónoma de Barcelona. Abril 2008.
7. Anestesiología, Urgencias y Cuidados Intensivos en Medicina Veterinaria (08_09) [base de datos en Internet]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. [actualizada el 15 de diciembre de 2008; acceso marzo-junio 2011]. Disponible en: http://www.ucm.es/info/secivema/docspdfanest.html
8. Ariza de Arteaga, M. Unión neuromuscular y relajantes musculares. [Internet] Bogotá. Universidad Nacional de Colombia. 2008 [acceso 27 de septiembre de 2011. Disponible en http://www.anestesianet.com/unal/rnm.htm
9. AVMA Guidelines on Euthanasia, American Veterinary Medical Association, 2007. [acceso octubre 2011]. Disponible en: http://www.avma.org/resources/euthanasia.pdf
10. Braña M.ª A, Herrero S, Lapuerta J.A. Bloqueantes neuromusculares [Internet]. Gijón: Hospital de Cabueñes; 2000 [acceso 20

de septiembre de 2011]. Disponible en: http://www.uninet.edu/cimc2000/conferencia/conf3/BLOQ_NEURO.htm

11. Campoy L. Fundamentals of Regional Anesthesia Using Nerve Stimulation in the Dog. En: Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals, Gleed R.D. and Ludders J.W. (Eds.). International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org). [actualizado abril 2008, acceso septiembre 2011]. Disponible en: http://www.ivis.org/advances/Anesthesia_Gleed/campoy/chapter.asp?LA=1
12. Carrasco M. Analgesia Multimodal. En: IX Curso práctico de anestesiología para veterinarios. Cáceres; Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón; 2009.
13. Caulkett N. Bison (Artiodactyla: Bovidae). In: Zoological Restraint and Anesthesia, D. Heard (Ed.) Ithaca, NY, USA: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), [actualizado agosto 2001, acceso mayo 2011]. Disponible en http://www.ivis.org/special_books/Heard/caulkett3/chapter_frm.asp?LA=1
14. Close B, Banister K, Baumans V, Bernoth EM, Bromage N, Bunyan J, et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1, Lab. Anim. 1996; (30): 293-316.
15. Close B, Banister K, Baumans V, Bernoth EM, Bromage N, Bunyan J, et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2 Lab. Anim. 1997;(31): 1-32.
16. Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Evaluación del dolor en el perro. [monografía en internet]. Universidad de Zaragoza. [acceso junio de 2011]. Disponible en: http://cea.unizar.es/Disenos_experimentales/Anestesia%20y%20analgesia/Evaluacion_dolor/Evaluacion_dolor_en_perro.pdf
17. Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Evaluación del dolor en el cerdo. [monografía en internet]. Universidad de Zaragoza. [acceso junio de 2011]. Disponible en: http://cea.unizar.es/Disenos_experimentales/Anestesia%20y%20analgesia/Evaluacion_dolor/Evaluacion_dolor_en_cerdos.pdf
18. Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Evaluación del dolor en ovinos. [monografía en internet]. Universidad de Zaragoza. [acceso junio de 2011]. Disponible en: http://cea.unizar.es/Disenos_experimentales/Anestesia%20y%20analgesia/Evaluacion_dolor/Evaluacion_dolor_en_ovinos.pdf
19. Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Evaluación del dolor en conejos. [monografía en internet]. Universidad de Zaragoza. [acceso junio de 2011]. Disponible en: http://cea.

unizar.es/Disenos_experimentales/Anestesia%20y%20analgesia/Evaluacion_dolor/Evaluacion_dolor_en_conejos.pdf

20. Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal. Evaluación del dolor en rata y ratón. [monografía en internet]. Universidad de Zaragoza. [acceso junio de 2011]. Disponible en: http://cea.unizar.es/Disenos_experimentales/Anestesia%20y%20analgesia/Evaluacion_dolor/Evaluacion_dolor_roedores.pdf
21. Cruz JI. Monitorización avanzada en pequeños animals. Información Veterinaria. Dic 2005;26-35
22. Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos. Diario Oficial de la Unión Europea n.º. 276 (20 de octubre de 2010).
23. Dr. Bastías, Dra. Flores, Dra. Grimau, Dr. Cattaneo. Complicaciones Anestésicas. [Internet]. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile. 2010 [acceso mayo 2011]. Disponible en: https://www.u-cursos.cl/veterinaria/2010/1/CC124/1/material_docente/bajar?id_material=9516
24. Errando C.L. Estado actual de la monitorización neuromuscular [Internet]. Valencia. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. 2003 [acceso 27 de septiembre de 2011]. Disponible en: http://chguv.san.gva.es/Inicio/ServiciosSalud/ServiciosHospitalarios/AnestRea/Documents/ErrandoMonitNeuroMusc.pdf
25. Flecknell P. Laboratory Animal Anaesthesia. 3.ª ed. San Diego, CA, USA: Academic Press, 2009.
26. Gallego González J. Estudio de las alteraciones del ritmo cardiaco aparecidas en enfermos quirúrgicos sometidos a anestesia general halogenada. Halotano versus isofluorano. [tesis doctoral]. Madrid: Biblioteca Universidad Complutense de Madrid; 1993.
27. García Fernández J. R. Anticolinérgicos y tranquilizantes. En: Manual práctico de anestesia del perro y del gato. Madrid: Extra Editorial SL, Pfizer Salud Animal; 2001. P. 19-27.
28. García Fernández J. R. Control del dolor perioperatorio. En: Manual práctico de anestesia del perro y del gato. Madrid: Extra Editorial SL, Pfizer Salud Animal; 2001. P. 105-120.
29. García JR, Álvarez I, Ynaraja E, González A. Evaluación preanestésica del paciente. En: Manual práctico de anestesia del perro y del gato. Madrid: Extra Editorial SL, Pfizer Salud Animal; 2001.
30. Hildebrand S. Paralytic agents. In: Kohn D, editor. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. London: Academic Press; 1997. p. 57-59.

a. http://www.ivis.org/advances/Anesthesia_Gleed/aboumadi/chapter.asp?LA=1

31. http://www.ivis.org/advances/Anesthesia_Gleed/wetmore/chapter.asp?LA=1
32. http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/SAE/023.asp?LA=1
33. Laredo F, Cantalapiedra A. Técnicas de anestesia general inyectable TIVA. Consulta Difus. Vet. 2001; 9(77): 51-61.
34. Laredo F, Redondo I, Gómez-Villamandos R, Belda E, Cruz J. La preanestesia: analgesia, inmovilización farmacológica, tranquilización y ansiolisis. Consulta Difus. Vet. 2001; 9(77): 37-50.
35. Laredo F. Anestesia en Suidos y Animales de Laboratorio. En: Anestesia Veterinaria. Murcia; Universidad de Murcia, Ministerio de Educación Cultura y Deporte; 2010. [acceso junio de 2011]. Disponible en: http://ocw.um.es/cc.-de-la-salud/anestesia-veterinaria/material-de-clase-1/tema-17-anestesia-en-cerdo-y-animales-de-laboratorio-ocw.pdf
36. Laredo F. Anestesia: Principios y Técnicas. En: Módulo 5: Anestesia, Analgesia y Eutanasia del Master en ciencia y bienestar de animales de laboratorio. Máster en ciencia y bienestar del animal de laboratorio. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; Abril 2008.
37. Laredo F. En: Master en ciencia y bienestar del animal de laboratorio. Módulo 5: Anestesia, analgesia y eutanasia. Monitorización anestésica. Universitat Autónoma de Barcelona. Abril 2008.
38. Laredo F. Neuromuscular Blockin Agents and Mechanical Ventilation – Their Role in Small Animal Anesthesia. In Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA, 2008 – Barcelona, Spain. Ithaca, NY, USA: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2008 [acceso 20 de septiembre de 2011]. Disponible en http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2008/laredo3.pdf
39. Lee I. Pharmacology - Intravenous Anesthetic Agents & Dissociatives. En: Anesthesiology. Veterinary Surgery I, VMED 7412. Oklahoma State University. 2006.
40. Lemke KA, Dawson SD. Local and Regional Anesthesia. Vet Clin North Am Samall Anim Pract 2000 July; 30(4):839-857.
41. López Timoneda, F. Definición y clasificación del dolor. **Clínicas Urológicas de la Complutense** [revista en internet] 1995 enero. [acceso mayo de 2011]. 1995/96 (4):[49-55]. Disponible en: http://revistas.ucm.es/index.php/CLUR/article/view/CLUR9596110049A/1479

42. Lyon L. Anesthetic Equipment. Breathing Circuits & Scavenging System [Internet]. Oklahoma. Oklahoma State University. [acceso junio de 2011]. Disponible en http://instruction.cvhs.okstate.edu/vmed5412/pdf/09Breathing%20circuits.pdf
43. Muir WW. Lidocaine for Every Surgery Patient. En: NAVC Proceedings 2007, North American Veterinary Conference (Eds). Publisher: NAVC (www.tnavc.org). Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), [actualizado enero 2007, acceso octubre 2011]. Disponible en:
44. Nelson RW, Couto CG, Bunch SE, Lappin MR, Grauer GF, Taylor SM, et. al. Manual de Medicina Interna de Pequeños Animales. 1..ª ed. Madrid: Elsevier; 2000.
45. Penn's Institutional Animal Care and Use Comittee (IACUC). IACUC Guideline. Use of Neuromuscular Blocking Agents. [Internet]. Pennsylvania. University of Pennsylvania. Office of Regulatory Affairs. 2008 [acceso 20 de septiembre de 2011]. Disponible en http://www.upenn.edu/regulatoryaffairs/Documents/neuromuscularblockingagents.pdf
46. Perkowski SZ, LA. The Science and Art of Analgesia. En: Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals, Gleed R.D. and Ludders J.W. (Eds.). International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org). [actualizada el 23 de octubre de 2006; acceso mayo de 2011].
47. Real Decreto 53/2013, de 10 de febrero, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. Boletín Oficial del Estado, n.º 34 (8 de febrero de 2013).
48. Senior M. Premedication – How to Choose the Correct Drug or Drug Combinations. In: Proceeding. Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA. Barcelona; 12008
49. Smith JC, Danneman PJ. Monitoring of anesthesia. En: Fish RE, Danneman PJ, Brown MJ, Karas AZ, editores. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2.ª ed. Londres: Elsevier; 2008. 171-182.
50. Tendillo F. Anestesia equilibrada. En: Anestesia y manejo del dolor. Especialidades Virbac. Canigen 2008.
51. Thompson D. Veterinary Anesthesia & Analgesia Support Group [sede Web]. USA: vasg.org; 2003-[actualizada el 15 de diciembre de 2011; acceso diciembre de 2011]. Disponible en http://www.vasg.org/index.htm
52. Torske KE, Dyson DH. Epidural analgesia and anesthesia. Vet Clin North Am Samall Anim Pract 2000 July; 30(4):859-874.

53. Unidad de Cirugía del Hospital Clínico Veterinario [base de datos de Internet]. Zaragoza. Universidad de Zaragoza. [acceso mayo 2011]. Disponible en: http://cirugiaveterinaria.unizar.es/Inicio/Inicio.htm
54. Wetmore LA. Options for Analgesia in Dogs. En: Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals, Gleed R.D. and Ludders J.W. (Eds.). International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org). [actualizado septiembre 2006, acceso octubre 2011]. Disponible en:
55. Ynaraja E, González A. Monitorización en animales de compañía. En: Manual práctico de anestesia del perro y del gato. Madrid: Extra Editorial SL, Pfizer Salud Animal; 2001. P. 121-136

CAPÍTULO 4. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EXPERIMENTALES: PREPARACIóN PREOPERATORIA

INTRODUCCIÓN

Antes de acometer una técnica quirúrgica, se han de poner en marcha una serie de procedimientos de trabajo, fundamentales para conseguir el éxito del proceso experimental.

Estos procedimientos han de ser sistemáticos y asimilados dentro de una rutina de trabajo, de manera que no se deje ningún resquicio para la improvisación o la aleatoriedad. Su olvido en cualquier cirugía, y en particular en la que nos atañe, la experimental, puede arrojar resultados erróneos o poco fiables, e incluso confundir las conclusiones del investigador.

Por ello es necesario procurarle la importancia que se le debe a la preparación preoperatoria, siendo este el cometido del presente capítulo.

Se exponen a continuación los procedimientos que se sigue en el Departamento de Cirugía y Medicina Experimental del Centro Militar de Veterinaria de la Defensa, en relación al experimentador, al equipo, al animal y al quirófano.

PREPARACIÓN DEL EXPERIMENTADOR

Requisitos legales

En la línea de lo explicado en anteriores capítulos, las personas que lleven a cabo procedimientos o tomen parte en ellos y las personas que estén al cuidado de animales utilizados en procedimientos, incluyendo las tareas de supervisión, deberán tener la preparación y la formación adecuada: categoría A para el cuidado del animal, categoría B para llevar a cabo el procedimiento, categoría C para dirigirlo o diseñarlo y categoría D para responsabilizarse de la salud (D1) y del bienestar (D2) animal.

Preparación Técnica

El experimentador debe reunir las siguientes condiciones:

- Tener un conocimiento quirúrgico básico y dominar la técnica objeto de su investigación, acreditando su experiencia previa.

Es conveniente operar previamente sobre animales muertos o con modelos de microcirugía (ratón y rata).

- Conocer y estudiar en profundidad la anatomía del modelo animal sobre el que va a trabajar, en particular del campo quirúrgico que aborde.
- Poseer un plan detallado de la intervención, marcando los tiempos de la misma, los medios humanos y materiales que vaya a necesitar y de qué manera se va abordar y desarrollar la intervención.

Asepsia

La limpieza y la esterilidad del cirujano en un proyecto de experimentación animal son idénticas a las de cualquier cirujano que vaya a intervenir a un paciente en un quirófano.

Existen muchos protocolos diferentes recogidos a lo largo y ancho de la bibliografía con respecto a este tema. Es este apartado nos centraremos en los procedimientos de asepsia que se llevan a cabo en nuestro departamento.

- El experimentador se coloca un pijama verde, con mascarilla y gorro (limpios pero no estériles).
- A continuación procede al lavado de manos y antebrazos con agua caliente y ayudándose de un cepillo de cerdas incorporado en una esponja empapada en solución yodada. El cepillo se usa únicamente para las uñas y palmas de las manos. La esponja para el dorso de la mano y antebrazo. Se empieza por las manos y se continúa en dirección ascendente, manteniendo la solución antiséptica durante al menos 10 minutos o hasta completar 20 pasadas circulares en cada zona. El aclarado se realizará sin restregarse y manteniendo las manos a mayor altura que los codos. No se debe sobreaclarar con alcohol ya que destruye la capa aislante de la solución yodada.
- Una vez lavado, el cirujano entra en el quirófano sin tocar nada y un auxiliar debe ofrecerle correctamente los paquetes que contienen toallas y bata estériles. El cirujano coge con una mano un borde de la toalla y la levanta, sin deslizarla sobre el resto del contenido del paquete. Con los brazos separados del cuerpo, se seca bien las manos, usando un área diferente de la toalla para cada mano. A continuación se seca los antebrazos, imprimiendo un movimiento espiral a la toalla desde la muñeca al codo. Se evitará que la toalla toque la ropa del usuario.
- Sujetando con la otra mano el doblez del hombro, la bata se

despliega. Esto debe hacerse con los brazos en alto y extendidos para que no toque nada. Busca la embocadura de las mangas y desliza cuidadosamente las manos en ellas, primero una y después la otra. No se deben hacer intentos para sacar las manos por los extremos de las mangas; el auxiliar lo hará tirando de ellas por detrás y atará después las cintas de la bata.
- Por último, se calza los guantes sin tocar con las manos la parte externa y ayudándose de los pliegues que presenta, tal y como recogen las instrucciones del envoltorio. Los guantes se ajustan por encima de los puños de la bata.

Conducta general

La conversación debe restringirse al mínimo y referirse exclusivamente a la técnica operatoria. El ambiente tranquilo es el más adecuado para que el operador no se distraiga y para que no se cometan errores.

Toda operación quirúrgica precisa del esfuerzo de todos los intervinientes en ella: el cirujano explicará claramente, antes de comenzar la operación, cuáles son las responsabilidades de cada miembro del equipo. Son misiones que deben atenderse: la preparación del paciente; el mantenimiento de la mejor iluminación posible del campo operatorio; la adecuada exposición del área poniendo al paciente en la postura precisa; cuidar de que no se acumule un exceso de instrumental, algodones o material de sutura; mantener el campo operatorio limpio de sangre y humedecidos los tejidos. Todos los presentes estarán alerta para que no se quebranten las condiciones de esterilidad.

Los bisturís y las agujas son instrumentos peligrosos con los que uno fácilmente se puede lesionar. El bisturí solo se emplea para hacer incisiones y fuera de este momento debe estar en la bandeja del instrumental. No es infrecuente que alguien se pinche con una aguja; en tal caso, el accidentado debe retirarse para ser atendido inmediatamente.

Aunque el encargado de velar por la seguridad del animal a lo largo de la operación es específicamente el cirujano, tanto él como el ayudante están implicados en los aspectos técnicos de la operación y ambos deben, por lo tanto, tener un conocimiento completo de la anatomía de la región intervenida y de sus funciones fisiológicas.

El ayudante debe estar en condiciones de sustituir al cirujano si las circunstancias lo exigen. El éxito de la operación depende, en gran parte, de una eficaz colaboración con su ayudante.

PREPARACIÓN DEL EQUIPO

Con respecto a su mantenimiento y esterilidad, es preciso diferenciar por un lado el material fungible del inventariable.

El *material fungible* es aquel que tras su uso se desecha (gasas, apósitos, vendajes, jeringas...) Todos estos productos vienen individualizados en envoltorios previamente esterilizados por las casas comerciales y por tanto, las únicas consideraciones que hay que tener en cuenta son las siguientes:

1. Tiene que haber material suficiente en todas las salas (pre quirúrgica y quirúrgica) y se ha de comprobar antes de cualquier intervención.
2. El material que se utilice debe estar en perfectas condiciones de conservación, no permitiéndose envases rotos o abiertos.
3. Se han de comprobar las fechas de caducidad y retirar los materiales que las han superado para evitar que se produzca contaminación del cirujano o del animal al contacto con ellos.
4. Se deben hacer pedidos de material con regularidad suficiente para mantener un nivel adecuado de reposición.

Por otro lado, el *material inventariable* es aquel que sí se puede reutilizar y por lo tanto fijaremos una especial atención en el modo y manera de esterilizarlo. Existen varias formas de completar este proceso:

1. Vapor de agua a presión, usualmente en un autoclave. La temperatura, la presión y el tiempo de tratamiento dependen del tipo de material y de la cantidad total que se introduzca en el autoclave. Especial atención debe prestarse a la envoltura del material y a la carga del autoclave, pues es preciso que haya suficiente espacio para que penetre el vapor del agua y para el posterior secado de los objetos esterilizados.Los autoclaves de alto vacío tienen la ventaja de que con ellos se acorta el tiempo del proceso.

2. Esterilización química. El tratamiento con óxido de etileno gaseoso es un método eficaz para aquellos materiales que se deterioraban por el calor. Los artículos esterilizados por este procedimiento han de ser posteriormente aireados durante una semana, para eliminar los restos del producto que podrían ser

dañinos para el organismo si se absorbieran. El producto químico más eficaz en solución para esterilizar artículos que no resisten al vapor de agua, es un preparado comercial de glutaraldehido, pero es esencial seguir estrictamente las recomendaciones del fabricante para evitar alteraciones del material e irritación de tejidos.

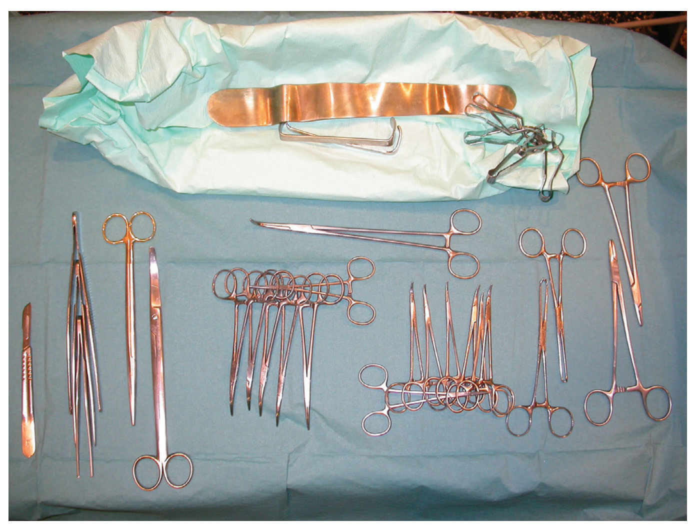
3. Esterilización por calor seco: Se hace en hornos especiales de aire caliente a temperaturas de 160°C.

4. Esterilización por radiaciones ionizantes. Se usa muy frecuentemente en la industria para la preparación de materiales envasados asépticamente.

Otros procedimientos de esterilización frecuentemente utilizados no son efectivos como métodos de rutina. El agua hirviendo se considera poco adecuada para esterilizar materiales, pues no destruye las esporas. Sin embargo, la ebullición de agua durante 20 minutos al menos, mata las formas vegetativas de los microbios. Muchos productos químicos líquidos que se usan para la descontaminación no aseguran, sin embargo, una completa esterilidad. Las sustancias empleadas pueden ser antisépticos, germicidas o bactericidas y deben utilizarse de acuerdo con su denominación. Los aparatos productores de ultrasonidos sirven para limpiar instrumentos, pero no para la esterilización

En nuestro departamento, la esterilización de este material se realiza en autoclave en las propias dependencias. La esterilización con vapor de agua a presión tienen la ventaja de la rapidez con la que consiguen llevar a cabo el proceso. Se utilizan los siguientes parámetros: una presión de 103 KPa, 121°C y 15-20 min. Con este ciclo se consigue provocar la coagulación de las proteínas de los microorganismos, conduciendo a su total destrucción.

Su funcionamiento se verifica a través de controles químicos: tiras reactivas incorporadas en los envases de material que viran de color si se cumplen los parámetros físicos del autoclave (tiempo, presión y temperatura). Estos controles son bastante fiables, aunque existen otros biológicos a partir de cultivos de *Staphylococcus termophylus* (microorganismo muy resistente a altas temperaturas), que permiten asegurarse por completo del buen funcionamiento del equipo.



Ejemplo de material quirúrgico inventariable que se reutiliza tras su paso por el autoclave

PREPARACIÓN DEL ANIMAL

Antes de emprender una experiencia, hemos de asegurarnos de que el animal cumple con el estatus sanitario requerido en el procedimiento en cuestión. En cirugía experimental este es un requisito que se ha de cumplir lo más fielmente posible, ya que constituye un porcentaje importante del éxito del experimento quirúrgico.

En nuestro departamento sometemos a los animales a una cuarentena en las instalaciones destinadas a tal efecto, en caso de que vengan remitidos de un centro de cría autorizado. En otros casos no es necesario ya que su origen es interno, es decir, que provienen de camadas propias. De esta manera nos aseguramos de que están convenientemente adaptados a las condiciones del bioterio. Por otro lado, entre las dos y las seis semanas previas al inicio del procedimiento, el veterinario les somete a una minuciosa exploración, donde se incluyen los siguientes aspectos: constantes fisiológicas, examen parasitológico, chequeo cardiaco, perfil coagulatorio y otros controles analíticos hematológicos y bioquímicos como perfiles hepático y renal, glucosa, sales e iones cuyos valores normales están recogidos en los anexos de este manual. Este chequeo se realiza de manera rutinaria con todos los animales destinados a experimentación, sin embargo y dependiendo del procedimiento que se vaya a emprender, las pruebas requeridas pueden ampliarse. Todo ello con

el fin de poder detectar las anomalías presentes y corregirlas, si es posible, antes del uso del animal en el proyecto experimental. Si no se pudiera corregir, este se declararía inadecuado y se descartaría para el procedimiento.

El día anterior a la intervención se le privará de comida para evitar que el animal vomite durante la intubación orotraqueal y redirija los fluidos al pulmón, pudiendo desencadenarse una neumonía por aspiración. Se procurará, asimismo, bañarle antes de la cirugía. Por otra parte y para determinados modelos experimentales, puede requerirse la administración de determinados medicamentos, compuestos o incluso alimentos. Por ello es un requisito indispensable que el personal encargado del manejo de los animales tenga nociones básicas de administración de medicación por vía oral.

El control analítico preoperatorio que se debe realizar en todos los animales en general y de manera particular en los de experimentación, lo haremos por *perfiles*. En el caso de los grandes animales como perro o cerdo, la realización de este estudio es relativamente sencillo, dada su dimensión corporal y su volumen sanguíneo. Sin embargo en animales pequeños, se dobla la dificultad. Por ello es importante exigir el certificado sanitario que nos asegure el status sanitario adecuado de estos animales en el centro autorizado de origen.

El perfil analítico básico o general nos permite conocer a grandes rasgos, el estado de salud del animal. Incluye un hemograma completo, un perfil renal básico con la medición del nivel de urea y creatinina, un perfil hepático sencillo con medición de GPT, glucosa y proteínas totales y un perfil cardiaco que incluye niveles de LDH y CPK. En base al mismo podemos detectar infecciones, anemias, problemas renales o hepáticos, daño muscular o fallo cardiaco e incluso una posible diabetes.

A este perfil se le suele combinar un estudio de coagulación sanguínea, que aporta una información extra al hemograma y a la bioquímica anteriormente descritos. Los valores que se estudian en esta prueba son el tiempo de protrombina, tromboplastina, número de plaquetas, el fibrinógeno y el tiempo de cefalina. Las alteraciones en este perfil nos orientan acerca de la posibilidad de que el animal sufra hipercoagulación o de un defecto en la producción de los factores, entre otras cosas.

En muchas ocasiones se completa el estudio con urianálisis, examen microbiológico y exámen parasitológico.

El primero de ellos, el urianálisis, nos permite conocer la presencia de proteínas, cuerpos cetónicos, bilirrubina, urobilinógeno o nitritos, e incluso hematíes y bacterias en orina. Por su valiosa información y por ser un método poco doloroso para el animal (se puede obtener la muestra por sondaje uretral o por cistopunción), se considera su realización en muchas ocasiones.

Lo mismo ocurre con el parasitológico. Es fácil de obtener (muestras seriadas de heces) y nos informa solo de la presencia de parásitos o de algún otro agente patógeno como parvovirus, coronavirus y salmonella en el tracto digestivo. Si los animales provienen de centros autorizados suelen llegar con un estudio parasitológico previo.

Por último, el exámen microbiológico solo se realiza si sospechamos de la presencia de agentes patógenos en animales agnobióticos. Si vamos a trabajar con gnotobióticos es preceptivo.

La toma y el manejo de las muestras han de ser lo más rigurosos posible de manera que la interpretación de los resultados resulte fiable.

Asepsia:

La piel del animal presenta en su superficie más suciedad de la que parece tener. Por tanto, hemos de procurar incidir en la asepsia prequirúrgica para evitar infecciones secundarias que puedan entorpecer el curso del procedimiento experimental. Además, hay que adaptarse a las peculiaridades de cada animal, ya que no todos precisan la misma técnica de asepsia. Los perros y cerdos admiten un mayor nivel de agresividad para la limpieza de la piel, sin embargo otros como el conejo, presentan una piel muy delicada y si nos excedemos en su limpieza podemos provocar irritación e incluso infecciones secundarias, ya que arrastramos la capa protectora de la propia piel.

El protocolo que se sigue en nuestro centro para conseguir una buena asepsia en los modelos animales de un programa quirúrgico experimental es el siguiente:

a) Se premédica e induce en el área preoperatoria.
b) Se procede al rasurado del campo quirúrgico sobre el que el cirujano va a trabajar. En este departamento se rasura con maquinilla eléctrica y no con cuchilla, ya que se considera fundamental mantener la integridad de la piel y no provocar una reacción eritematosa alrededor de la incisión que influya

en la etapa post-operatoria del animal.

c) Se retira cuidadosamente el pelo producto del rasurado de la piel.

d) Si se considera que la piel está muy sucia, se procede a la limpieza con una solución jabonosa previa a la aplicación de la sustancia antiséptica, ya que, sin aquella, esta última pierde su mecanismo de acción principal y se inactiva.

e) Una vez en la mesa de operaciones se recomienda la aplicación de alcohol alternado con povidona yodada en un ciclo de tres repeticiones. Se comienza con alcohol en la línea media de la incisión y se continúa a ambos lados de la misma (primero al derecho y luego al izquierdo) y de nuevo a ambos lados de las zonas tratadas previamente (en igual orden). Se repite la operación con la povidona yodada diluida, considerando este proceso como una repetición del ciclo. La povidona también se puede aplicar por aspersión.

f) Se colocan los paños estériles según la intervención que se vaya a realizar, pero procurando siempre reducir al máximo el campo quirúrgico y asegurar la esterilidad absoluta durante toda la intervención

Otras consideraciones:

No debemos olvidar que durante la intervención el animal presenta pérdidas de calor que pueden llegar a ser peligrosas y que podemos evitar fácilmente valiéndonos de distintas técnicas: aplicar mantas que recubran la superficie del animal, utilizando lámparas de luz infrarroja, gomaespuma o incluso bolsas de agua caliente. Conviene recordar que mantener el bienestar del animal es uno de los requisitos fundamentales en la experimentación.

PREPARACIÓN DEL QUIRÓFANO

La preparación del quirófano va a depender de la sofisticación de los equipos y del procedimiento experimental que se lleve a cabo. En términos generales han de contemplarse dos aspectos fundamentales:

a) Puesta a punto del material científico.
b) Higiene y limpieza del quirófano:
a) El material que se utilice ha de estar correctamente inventariado (desde los aparatos de anestesia hasta las prótesis y catéteres vasculares). Se ha de colocar correctamente en un lugar fácilmente accesible y colocado en orden de prioridad,

de manera que su búsqueda sea intuitiva para el equipo que va a acometer la intervención. Por otro lado los equipos deben estar bien calibrados y en perfectas condiciones de uso.

b) Higiene y limpieza del quirófano:

Los quirófanos de animales, circuitos limpios de quirófanos y cuartos sucios de residuos del quirófano son considerados como zonas protegidas de *alto riesgo*, según el *Protocolo de actuación en zonas sanitarias de alto y medio riesgo* elaborado por la Inspección General de Sanidad (IGESAN). Este documento constituye una guía de referencia a la hora de protocolizar las limpiezas en las distintas áreas en un conjunto de centros dependientes de dicho organismo, entre los que se encuentra el Centro de Cirugía Experimental del Centro Militar de Veterinaria de la Defensa, por tanto, se cumplen sus indicaciones lo más fielmente que las características del centro permiten.

- El barrido y la limpieza de todas las salas y despachos se hace en húmedo, nunca en seco.
- Para las zonas en contacto con las instalaciones eléctricas se utilizan productos no conductivos.
- En toda la instalación se lleva a cabo la técnica del «doble cubo»: azul, agua limpia, y rojo, agua sucia.
- La limpieza siempre se realiza de dentro hacia fuera y de arriba abajo, es decir, de zona limpia a zona sucia.
- La limpieza de los materiales de equipamiento es diaria.
- La frecuencia de limpieza es la siguiente:

  ➢ Diariamente, el quirófano: A primera hora de la mañana, entre intervenciones, postintervenciones y al final de la jornada de trabajo, en profundidad:

    – Barrido y fregado de suelos.
    – Limpieza de mobiliario, incluidas camillas, mesas de quirófano, vitrinas…
    – Limpieza y desinfección de sanitarios.
    – Desempolvado de aparataje.

  ➢ Quincenalmente:

    – Puntos de luz.
    – Salidas de aire por el exterior.
    – Interior de los electrodomésticos, una vez vaciados.

  ➢ Mensualmente:

- Cristales y ventanas interiores.
- Rejillas de ventilación.

➢ Trimestralmente:

- Persianas y lamas.
- Alicatados, techos y paredes lavables.
- Abrillantado de suelos de zonas comunes.

➢ Semestralmente:

- Aspirado de techos y paredes no lavables.

➢ Anualmente:

- Abrillantado de zonas no comunes.

- Se lleva un registro mensual de la rutina de limpieza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castanedo Allende. *Preparación preoperatoria: del experimentador, del animal, del instrumental y del laboratorio.*1981
2. Darlow,H.M. and Talbot, J. M. *Aseptic methods in the operating theatre*. Lancet.2:914. 1968.
3. Markowitz, J.: Archibald, J. y Downie, H. C.: *Cirugía experimental.* Interamericana Ed. México. 1967.
4. Michael Swindle. *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques,* 2.ª ed, CRC Press, 2007.

CAPÍTULO 5. INICIACIÓN A LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EXPERIMENTALES

INTRODUCCIÓN

Las técnicas quirúrgicas experimentales se usan en determinadas investigaciones biosanitarias y para apoyar a la docencia quirúrgica práctica. En el primer caso, la investigación biosanitaria, hay que considerar cada experiencia de manera individualizada, aunque en todas hay que conseguir, por imperativos éticos y legales, que ya se han descrito, la excelencia y el refinamiento. En el segundo, docencia, todo acto quirúrgico desde una simple orquidectomía hasta la delicada extracción de un cristalino opaco pasando por una endodoncia, que se realice por primera vez, debiera ser siempre considerada una técnica quirúrgica experimental. Así pues, las técnicas quirúrgicas experimentales son tantas como las cirugías clínicas humana y veterinaria y describirlas todas, sería demasiado ambicioso y extenso. No es este el objetivo de este manual, para eso, ya están los tratados de patología quirúrgica y cirugía de cada especie y especialidad. Todo principiante quirúrgico o poco experimentado debería realizar primero, si existe, sobre modelo inanimado y, después, en cadáver y animal vivo toda la cirugía de su especialidad, hasta que consiguiera la destreza necesaria antes de pasar a la clínica quirúrgica real.En ambos casos, para conseguir, aunque es difícil, una cierta experiencia y habilidad en un breve periodo de tiempo y salir de la bisoñez quirúrgica, de acuerdo con Markowitz, existen operaciones tales como la **laparotomía**, que proporciona suficiente pericia para incidir, disecar, anudar, suturar y ligar o la **adrenalectomía** para capacitar el trabajo quirúrgico en zonas profundas, separación de vísceras y colocación de compresas o la **esplenectomía**, que ejercita para ligar y anudar o la **ovariohisterectomía** para identificar órganos y ubicarlos anatómicamente o la **exéresis mamaria tumoral**, para iniciarse en la disección roma y el manejo de hemorragias arteriales, venosas y capilares en sábana mediante ligadura, cauterización, compresión o absorción. Sin olvidarnos de los **accesos vasculares**, que adiestran al cirujano en la localización y disección de los vasos principales.

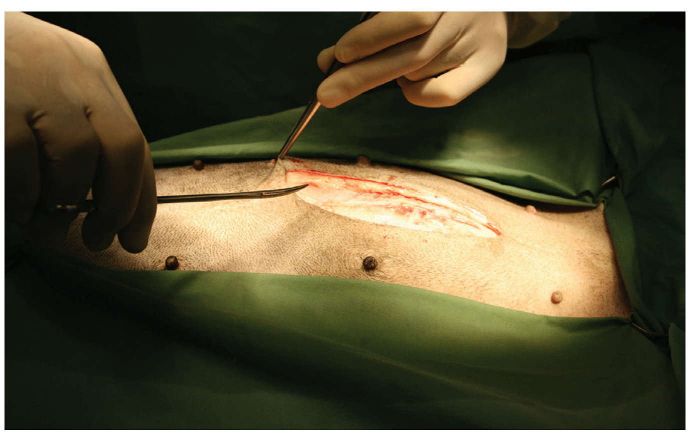
LAPAROTOMÍA

La laparotomía es una técnica quirúrgica que se realiza con el fin de abrir, explorar y examinar el abdomen. Aunque se puede aplicar en todos los modelos animales, el más utilizado es el ratón (*Mus musculus*)

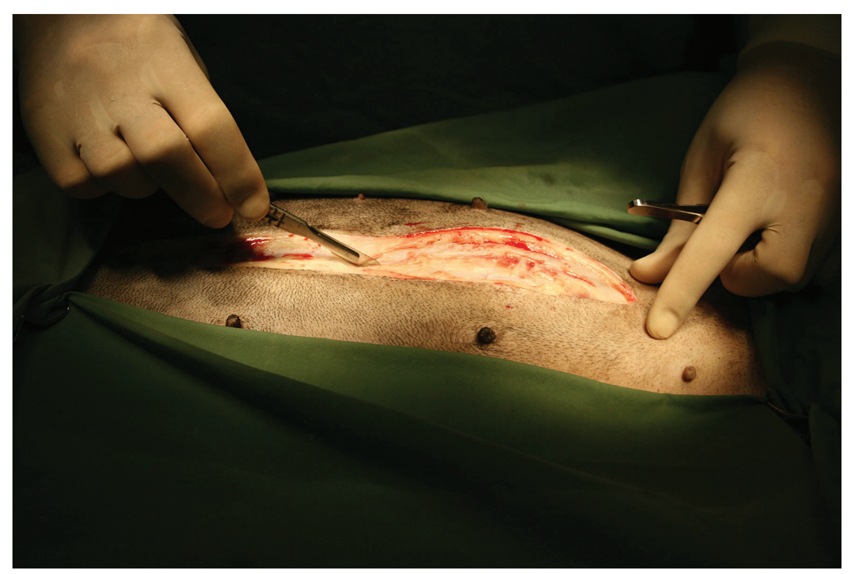
o la rata (*Rattus novergicus*), ya que su tamaño es reducido y le permite al experimentador adquirir mayor destreza en la precisión al acceso de la cavidad abdominal, la realización de suturas para su cierre, la cauterización o ligadura de vasos sanguíneos y el uso de separadores abdominales.Existen muchos abordajes diferentes para esta técnica:

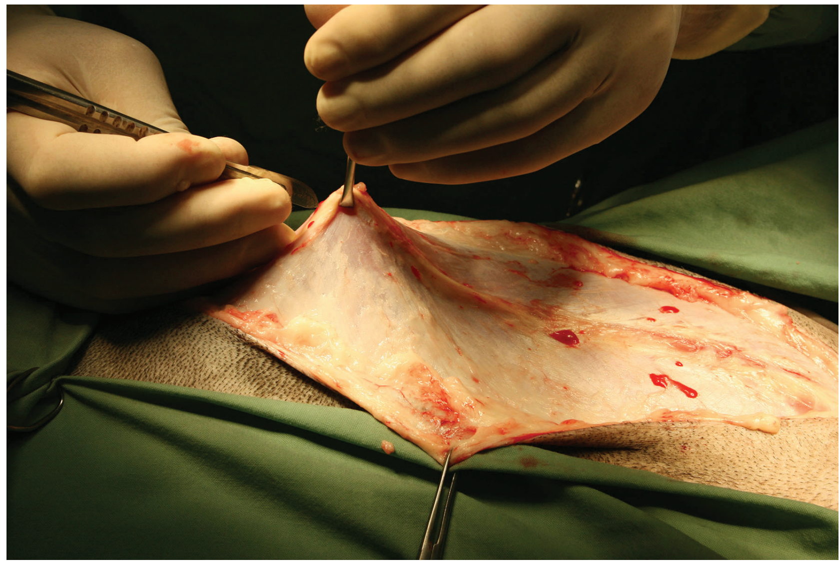
- **Abordaje medio-ventral**: Es el más utilizado ya que permite visualizar la mayor parte de las estructuras abdominales. Sin embargo, la manipulación del hígado y sistema biliar se hace más complicada. Se realiza de manera diferente en hembras y en machos, ya que en estos últimos hay que salvar la zona prepucial que se interpone en la dirección de la incisión. Para ello se pinza con un cangrejo el prepucio y se ancla en un lado. La incisión comienza en la apófisis xifoides y continúa por la línea alba hasta el pubis. En el caso del macho, al llegar al prepucio se gira el corte a derecha o izquierda (al lado contrario hacia donde hemos dirigido el pene) y se corta el tejido subcutáneo y el músculo prepucial a la altura de la fascia del músculo recto en el mismo plano que la incisión de la piel. En la zona del músculo prepucial destaca una rama de la arteria epigástrica caudal superficial que ha de ligarse o cauterizarse con cuidado para impedir hemorragias. Una vez hecho esto, se retrae la piel y el subcutáneo cortado lateralmente y se localiza la línea alba y la fascia del músculo recto abdominal. Se eleva la pared abdominal y con un bisturí se incide en la línea alba, ampliando la incisión con una tijera en ambos sentidos, craneal y caudal.

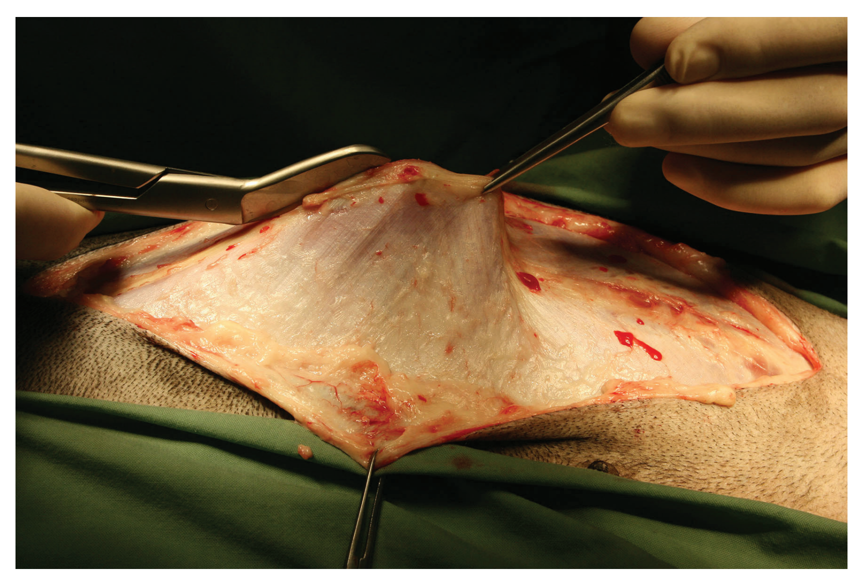
El cierre se lleva a cabo con una sutura continua reabsorbible en la línea alba y puntos sueltos en piel.

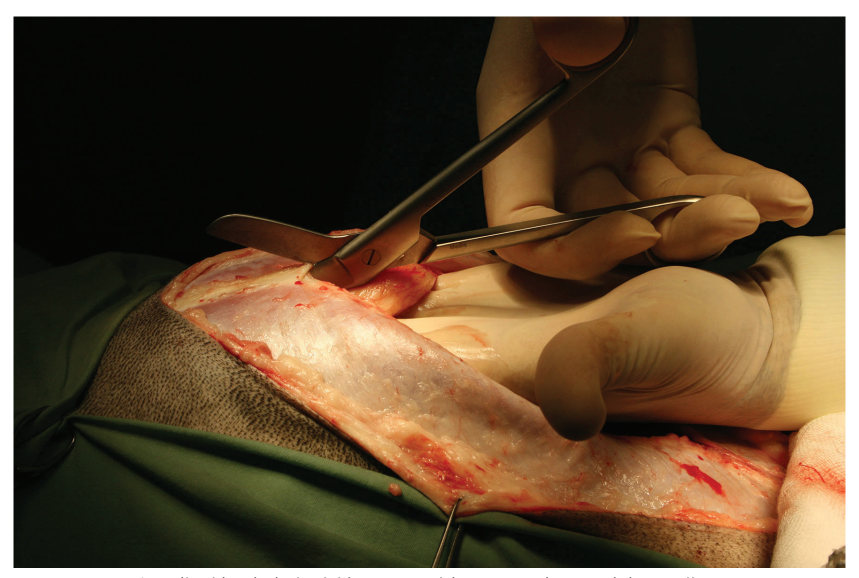


Procedimiento quirúrgico de la laparotomía medio-ventral de un perro hembra: Incisión por la línea media abdominal desde la apófisis xifoides hasta el pubis


Incisión del tejido subcutáneo para permitir la visualización de la línea alba


Apertura con bisturí sujetando la línea alba y la fascia del músculo recto abdominal en forma de «tienda de campaña»


Ampliación de la incisión con tijera

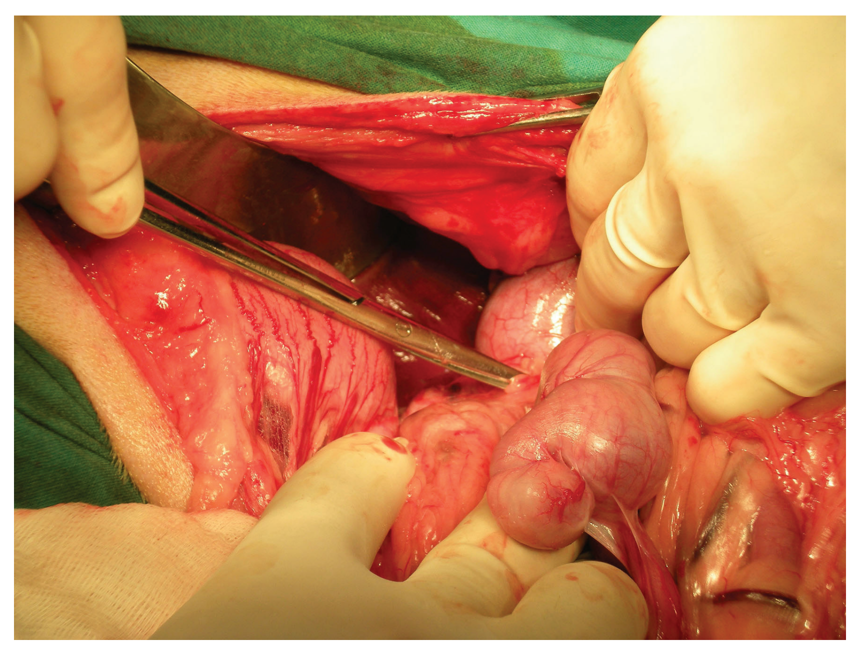

Ampliación de la incisión en sentidos craneal y caudal con tijera

- **Abordaje paramedial**: Permite examinar mejor un lado del abdomen que el otro, y se acomete con una incisión paralela a la línea alba, atravesando la piel, fascia del músculo oblicuo externo, cuerpo del músculo recto, fascia del trasverso y peritoneo. Hay que tener en cuenta que, al incidir en el recto se producirá un sangrado más profuso que en el abordaje medial. Para su cierre han de solaparse el peritoneo, la fascia interna y el músculo mediante sutura en puntos simples.
- **Abordaje a través del ijar**: Se utiliza para penetrar en la parte lateral del abdomen caudal. Es el indicado en las cirugías renales, biopsias renales o en ovariohisterectomías con extirpación de un ovario. La piel se incide en la parte lumbar siguiendo una dirección dorsoventral. Se han de atravesar las fascias del oblicuo externo, oblicuo interno y trasverso (por ese orden). Para su cierre se dispondrán puntos simples de sutura reabsorbible.
- **Abordaje paracostal**: Es aquel que expone la parte lateral anterior del abdomen. Puede resultar útil para el acceso a venas hepática, porta, cava caudal, conducto torácico y glándulas adrenales. La incisión debe ser curvilínea, a una distancia de 1cm de la última costilla en dirección caudal y que vaya desde la parte ventral de la columna vertebral hasta 1cm de la línea media abdominal. Atravesaremos el músculo oblicuo interno (en la parte dorsal) y el oblicuo externo, interno y recto (en la zona caudal). Nos permite accede al hígado, estómago y conducto torácico entre otras estructuras. La sutura de la incisión será continua reabsorbible, sin ser necesario cerrar por separado el peritoneo.

ADRENALECTOMÍA

La adrenalectomía es la cirugía que tiene por objeto la extirpación de las glándulas suprarrenales. Es un procedimiento muy útil para que el investigador se inicie en la realización de disección roma y descubra su ventaja fundamental: reducir el riesgo de hemorragia en contraposición con la disección cortante.

El abordaje de esta técnica puede efectuarse mediante una incisión en la línea media ventral abdominal o bien por un abordaje paracostal desde la zona retroperitoneal. El primero de ellos tiene la ventaja de que se pueden extirpar ambas glándulas con una sola incisión y el tiempo de la cirugía es menor. Sin embargo, el acceso paracostal es el más adecuado para llegar hasta la glándula suprarrenal derecha, que tiene una mayor dificultad de exposición a través de la incisión media-ventral. Ambas técnicas son aceptables



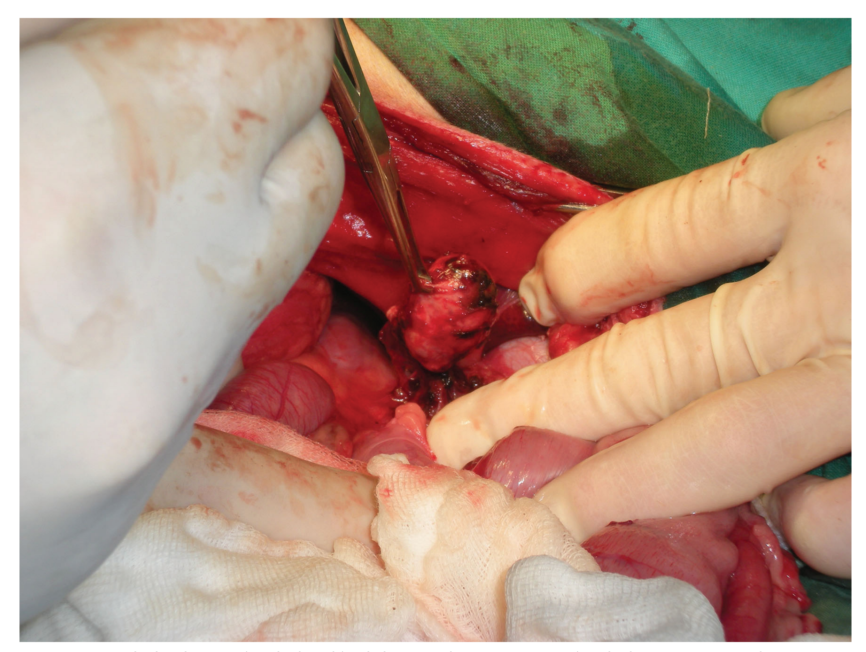
Visualización del abdomen tras la realización de una laparotomía medial. Las tijeras indican la localización de la glándula adrenal derecha. Se observa el hígado (cuadrante superior izdo.) y riñón (caudal al hígado)

desde el punto de vista de la docencia experimental sin embargo en nuestro departamento preferimos el abordaje por la línea media porque consideramos que confiere al cirujano más destreza en la búsqueda de estructuras anatómicas profundas y en el cuidado de estructuras adyacentes como es el hígado, que requiere mucha delicadeza en su manipulación. El modelo normalmente utilizado para la práctica de esta técnica es la rata (*Rattus novergicus*), aunque se puede realizar sobre cualquier otro animal mientras se justifique su uso.

Abordaje por la línea media:

Se efectúa una incisión longitudinal en la línea media, cauterizando los puntos de sangrado. Una vez realizada la celiotomía, se explora el peritoneo apartando el intestino delgado y grueso con una gasa quirúrgica hacia adentro hasta que se descubra el riñón y la glándula suprarrenal izquierda. El vaso que la irriga se ha de disecar, ligar y cortar para poder exteriorizarla por completo.

Una vez llegados a este punto, se diseca la glándula fácilmente y se comprueba la ausencia de hemorragia antes de volver a introducir el resto de la estructura en el interior del abdomen. Esta se recubre con el peritoneo y los intestinos. Se colocan gasas humedecidas lateralmente al duodeno y se empujan con cuidado las asas hacia adentro. Se empuja el hígado cranealmente (con una compresa húmeda) y visualizamos la glándula suprarrenal derecha bajo la vena cava inferior. Se puede cortar el ligamento renal para exteriorizar mejor la glándula. Se ligan los pequeños vasos que la irrigan y se extirpa la glándula de igual modo que la anterior.



Momento de la disección de la glándula, tras la cauterización de los vasos que la irrigan

El abdomen se cierra por planos, empleando sutura continua reabsorbible en el tejido subcutáneo y en la línea alba y puntos sueltos o grapas quirúrgicas en piel.

Abordaje paracostal:

Se realiza una incisión 1 cm caudal y paralela a la última costilla, justo por debajo de los músculos lumbares. Hay que atravesar los músculos abdominal transverso, oblicuo externo y oblicuo interno

abdominal para llegar al peritoneo, todo en la misma dirección de la incisión cutánea.

La glándula adrenal derecha se visualiza localizando el riñón derecho y cortando el ligamento hepatorrenal para poder movilizar el hígado cranealmente y el riñón e intestinos caudalmente. Una vez que la hemos exteriorizado, se procede a su extirpación del mismo modo explicado anteriormente para el abordaje medial. Y se repite el procedimiento en el lado izquierdo.

El peritoneo, la fascia y los músculos se cierran a la vez (en una sola capa) con puntos sueltos de material reabsorbible.

Si se extirpa correctamente todo el tejido suprarrenal, el animal sobrevive tan solo 48 horas. Si la técnica en cambio, no ha sido la adecuada se puede presentar alguna complicación como hemorragias y los animales mueren en menos de 24 horas. De esta manera se evalúa la habilidad quirúrgica del estudiante de cirugía experimental.

ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía es la técnica quirúrgica que busca la extirpación, de una manera parcial o total, del bazo de un individuo.

La realización de este procedimiento permite obtener un aprendizaje profundo en el arte de ligar vasos sanguíneos y anudar suturas, ya que este órgano hematopoyético está altamente vascularizado.

Para acceder al bazo se hace una incisión abdominal en la línea media ventral y se colocan separadores automáticos para que nos ayuden a su exposición. Es importante el uso de compresas estériles de laparotomía humedecidas con solución salina para tapar las vísceras abdominales y no provocarles un daño innecesario.

El paso siguiente consiste en ligar los vasos hiliares del bazo empezando por la arteria esplénica, desde la cola del órgano a la cabeza, con una sutura de doble nudo de material reabsorbible. Conviene ligarlos lo más cerca posible al bazo para conservar su epiplón. Se dejan los nudos cortos en el lado esplénico y largos en el gástrico. También se pueden utilizar pinzas hemostáticas para reducir el sangrado y ligar por debajo de ellas. Se recomienda exprimir el órgano de manera intermitente en el trascurso de la operación hacia la circulación general. Hay que ser meticulosos en todos estos procesos, ya que el éxito de la cirugía va a depender de que se lleven a cabo correctamente.

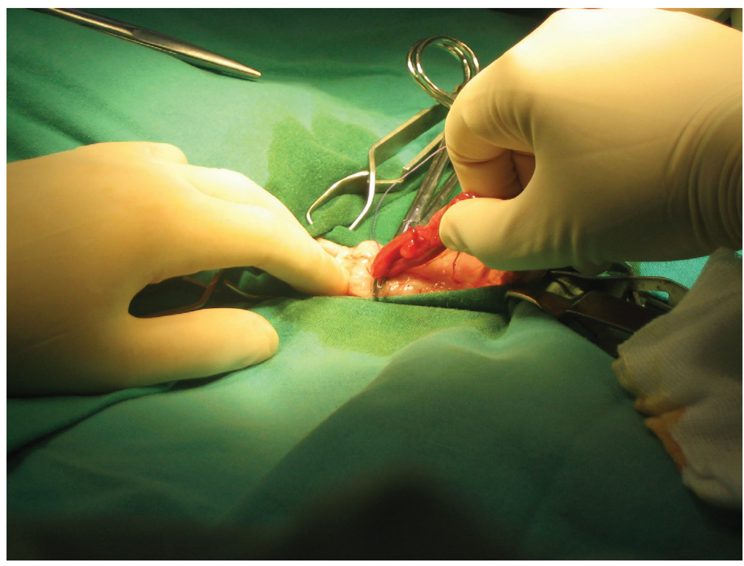
Una vez bien ligados los vasos, se extirpa el órgano y se anudan los cabos que hemos dejado largos (cara gástrica), haciendo una forma de muñón, que se completa con un par de puntos de inversión para evitar posteriores adherencias.

OVARIOHISTERECTOMÍA

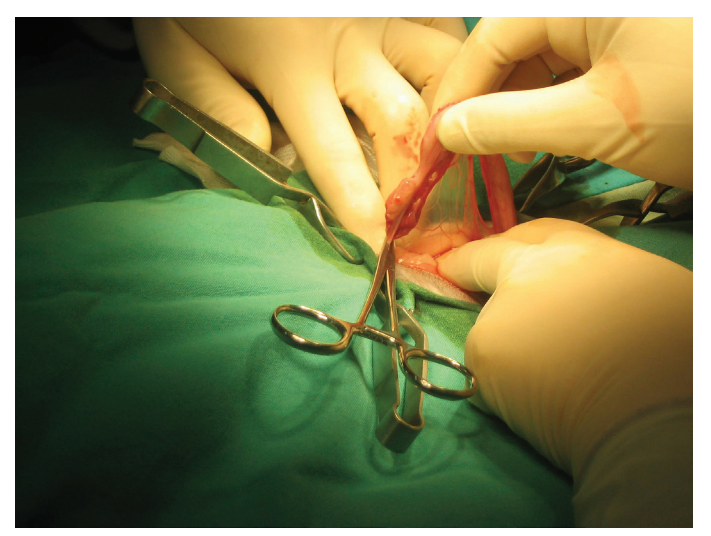
Es la técnica quirúrgica que consiste en la extracción definitiva de los ovarios y útero de la cavidad abdominal de la hembra. Esta técnica le sirve al experimentador para adquirir experiencia en el reconocimiento de las distintas estructuras abdominales y en particular para el estudio del sistema reproductor femenino. Además, permite lograr la destreza suficiente para ligar estructuras blandas y en la práctica de suturas continuas y discontinuas de los estratos de la pared abdominal (línea alba, tejido subcutáneo y piel).

Técnica quirúrgica:

En nuestro departamento preferimos el abordaje acometido a través de una incisión realizada en la línea media ventral, desde la cicatriz umbilical en dirección caudal, colocado previamente al animal en decúbito supino. La apertura ha de ser suficiente para adentrarse cómodamente en la cavidad abdominal pero sin exceder el límite de lo estrictamente necesario, ya que evitaremos posteriores problemas de cicatrización y el resultado será más estético en el



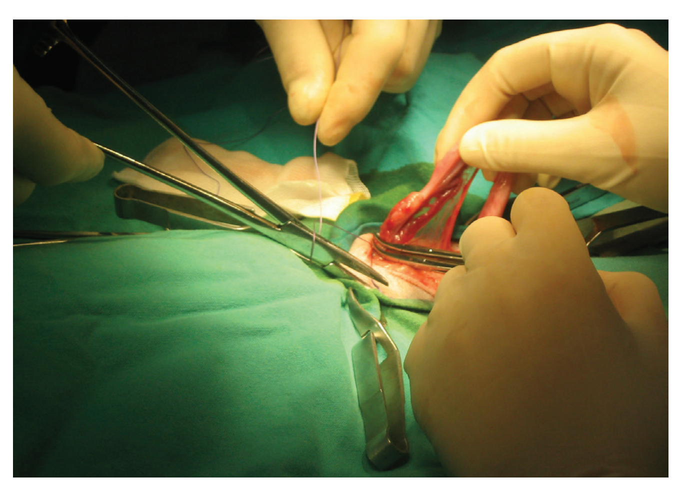
Localización y exteriorización del cuerno uterino derecho de una gata



Ovario y cuerno uterno derechos tras la distensión del ligamento suspensorio

animal. Algunos autores describen el abordaje paracostal en la gata por su facilidad de acceso.

Se incide la piel y tejido subcutáneo hasta que se expone la línea alba. Con la ayuda de unas pinzas, se tira de ella en forma de tienda de campaña y se incide con el bisturí para luego extender la apertura lo que precise el cirujano.



Colocación de pinzas de Rochester en el pedículo ovárico y realización de ligadura en el surco de la tercera pinza (no aparece en la imagen) en la zona más distal de pedículo

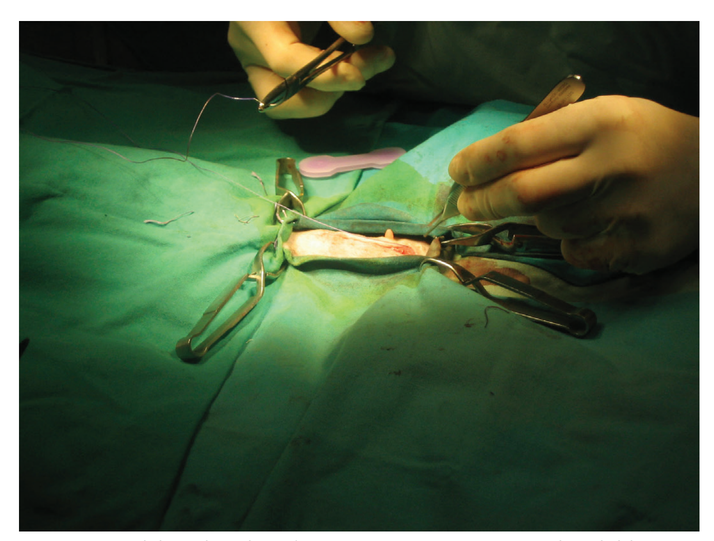
Una vez dentro de la cavidad abdominal, se localiza el cuerno uterino derecho, bien con ayuda de un gancho Snock o simplemente con los dedos. Lo encontraremos 2 o 3 cm caudal al riñón ipsilateral.

Para saber que lo hemos localizado correctamente seguimos la dirección del cuerno hasta la bifurcación uterina y en la otra dirección hacia el ovario y visualizamos ambas estructuras. Una vez localizado, se coloca una pinza en el ligamento ovárico y con el dedo se rompe o distiende el ligamento suspensorio próximo al riñón, que nos permitirá la exteriorización del ovario.

Se hace un orificio en el ligamento ancho, caudal al pedículo ovárico colocando tres pinzas tipo Rochester a través del pedículo y se corta entre la pinza más cercana al ovario y la media. La pinza más distal sirve para marcar un surco por el que discurrirá la ligadura del pedículo.

Hay dos formas de hacer esta ligadura: bien podemos pasar la parte roma de la sutura (siempre de material reabsorbible) por en medio del pedículo. Se pasa la sutura por un lado, y luego volvemos a atravesar el pedículo por el centro (por el mismo sitio que anteriormente hemos elegido).Llevamos la sutura rodeando el otro lado del pedículo y se anuda, realizando una segunda ligadura circular (que abarque todo el pedículo) por debajo de la anterior. Esta ligadura se conoce con el nombre de nudo en ocho proximal. O bien, se puede ligar todo el pedículo junto, haciendo varios nudos de seguridad (fuertemente apretados sin llegar a romper la estructura pedicular). En ambos casos se ha de comprobar la ausencia de sangrado al retirar la pinza hemostática, antes de reintroducir el resto del tejido de nuevo en cavidad abdominal. El procedimiento se repite con el ovario izquierdo.

Se rasga el ligamento ancho, con cuidado por si está vascularizado y necesita ligarse previamente. Se exterioriza el cuerpo uterino y se colocan de nuevo tres pinzas Rochester justo cranealmente al cuello del útero. Se corta con bisturí o tijeras entre la pinza proximal y media y se realizan ligaduras individuales en las dos arterias uterinas, colocadas a ambos lados del cuerpo, por debajo de la pinza más caudal. Se extrae la pinza más caudal y se realiza una ligadura en el surco que ha quedado de manera que abarque todo el pedículo uterino. Se comprueba de nuevo la ausencia de sangrado al retirar la pinza hemostática medial y si no hay complicaciones, se devuelve el resto pedicular al abdomen.



Cierre del tejido subcutáneo con sutura continua reabsorbible

Por último, se cierra la pared abdominal en tres capas: línea alba (con puntos sueltos de sutura reabsorbible), tejido subcutáneo (con sutura continua reabsorbible) y piel (se puede cerrar con sutura no reabsorbible en puntos sueltos o con grapas quirúrgicas).

EXÉRESIS MAMARIA

Con exéresis mamaria nos referimos a la cirugía que tiene como finalidad la ablación quirúrgica de una o más glándulas mamarias afectadas por un tumor.

Esta cirugía capacita al investigador para el manejo de la disección roma y el control de las hemorragias capilares en sábana, que pueden aparecer en el trascurso de la intervención, ya que estas glándulas están altamente vascularizadas por las arterias y venas epigástricas superficiales.

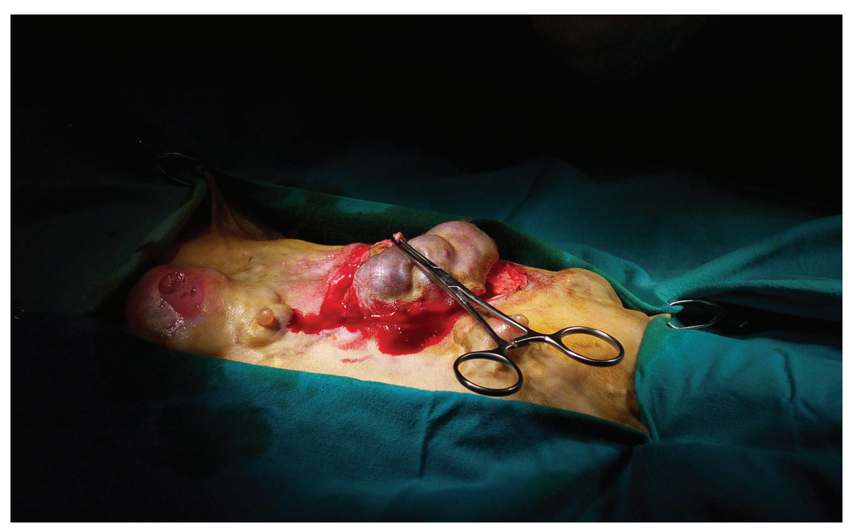
Se requiere colocar al paciente en decúbito dorsal, fijando las extremidades a la mesa quirúrgica y rasurar y preparar todo el abdomen, incluidos el tórax caudal y la zona inguinal.

La técnica quirúrgica varía dependiendo de las glándulas afectadas, pudiéndose realizar una mastectomía única, parcial, de una cadena mamaria o de ambas cadenas, aunque esta última cirugía no se recomienda ya que impide un cierre correcto de la herida

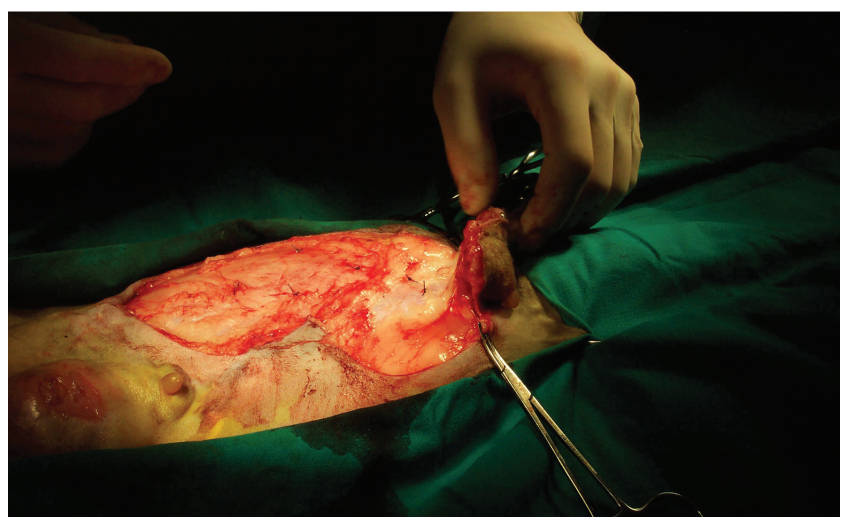
quirúrgica debido a la alta tensión que se genera en los estratos de la pared abdominal.

Si solo tenemos una glándula mamaria tumorizada realizaremos una incisión elíptica alrededor de la misma, dejando un margen de seguridad de 1 cm alrededor del tumor para evitar dejar alguna célula maligna en el tejido y que recidive la lesión. Se continúa la incisión a través del tejido subcutáneo hasta llegar a la fascia del músculo pectoral y recto. Se debe evitar incidir en el tejido mamario, aunque no resulta fácil en dos glándulas próximas de la misma cadena mamaria, ya que puede no existir límite entre ellas. Sin embargo esto no ocurre entre cadenas mamarias. Las glándulas en posición abdominal e inguinal se disecan fácilmente de la fascia del recto ya que están unidas a él por grasa y tejido conjuntivo. En cambio, las torácicas presentas más resistencia a la disección por la poca intervención de grasa. Si se produjera una hemorragia durante la intervención se controlará con electrocoagulación o mediante ligaduras. Se levanta un extremo de la incisión y se va disecando el tejido subcutáneo mediante disección con tijeras ayudándose con la tracción de la piel levantada.

En el caso de corresponder con una glándula inguinal, es necesario resecar también el ganglio linfático que drena en dicha glándula. No ocurre lo mismo con el ganglio axilar (glándula torácica).



Mamas tumorizadas en una gata. Afectación de las dos cadenas mamarias. Marcaje de la incisión elíptica con los márgenes de seguridad incluidos



Cierre de un extremo de la herida con sutura reabsorbible continua

Si hay que disecar parte de una cadena o la cadena mamaria completa, se realiza de igual modo, aumentado la incisión elíptica única alrededor de todas las mamas afectadas, evitando que el cierre posterior produzca demasiada tensión.

ABORDAJES VASCULARES

El acceso a los vasos arteriales es una de las prácticas más frecuentes en experimentación, sobre todo de cara a las experiencias que requieren cateterización o colocación de implantes vasculares o para entrenamiento microquirúrgico en rata *(Rattus novergicus)* y conejo (*Oryctolagus cuniculus*). Para ello se necesita tener unos conocimientos básicos de anatomía en los modelos animales elegidos para la realización de la investigación y conocer las diferencias fundamentales con respecto al abordaje vascular en el hombre.

En este apartado vamos a indicar la disección arterial para referirnos a los abordajes vasculares, que incluyen los venosos ya que la pared venosa suele ser extremadamente frágil y podemos lesionarla si la manipulamos.

DISECCIÓN ARTERIAL EN LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Para la realización de la disección de cualquier vaso arterial es necesario utilizar anestesia general con intubación orotraqueal y colocar al animal en una posición que le facilite al cirujano el acceso

a la arteria en cuestión. Normalmente esta posición es el decúbito supino, sin embargo, para acceder a la aorta abdominal, es recomendable poner al animal en decúbito lateral derecho.

Una vez localizada la zona donde se va a trabajar se procede a su rasurado, limpieza y a la preparación del campo quirúrgico.

Se realiza la incisión de la piel con bisturí del número 22 y se continúa la disección de la grasa subcutánea hasta llegar al músculo de referencia.

Se recomienda el uso de separadores automáticos tipo Adson para abrir el campo de visión y facilitar la disección.

Es de interés hacer la disección de la adventicia en la cara anterior de la arteria para evitar posibles lesiones de ramas de la cara posterior que no estén controladas. Una vez localizada la cara anterior se introduce un disector por el que pasaremos Vessel-Loop de colores (rojo para arterias y azul para venas), que permiten una tracción temporal del vaso arterial interrumpiendo su flujo y haciendo hemostasia sin lesionar la pared íntima del mismo. Si se produjese una lesión del vaso en la disección, utilizaremos para la reparación Prolene de 6/0 con punto simple para evitar la estenosis del vaso que pudiera producirse al hacer la reparación del mismo.

Si queremos utilizar una prótesis vascular previamente al clampaje del vaso, utilizaremos heparina por vía sistémica a la dosis convencional.

Para el clampaje del vaso es recomendable la utilización de clanes vasculares, de manera que se evita el estiramiento y la posible lesión del mismo con los Vessel- Loop.

- EN ARTERIA AORTA

Colocado el animal, en el caso de la rata (*Rattus novergicus*), en decúbito supino se realiza una incisión cutánea que va desde el apéndice xifoides hasta la sínfisis pubiana. En esta especie no existe grasa en el tejido subcutáneo, por lo que una vez disecada la piel se visualiza perfectamente la línea alba, que por elevación se incide hasta el peritoneo y como la fascia posterior del recto abdominal y el peritoneo parietal constituyen la misma estructura, se accede a la cavidad abdominal. El paquete intestinal, al estar muy pediculado, se puede eviscerar envuelto en una gasa empapada en suero hacia el lado izquierdo, con el fin de mantener una correcta hidratación de los

tejidos. A continuación y una vez visualizado el peritoneo posterior se incide y se aborda la aorta tan íntimamente unida a la vena cava que comparte la adventicia. Adventicia que hay que disecar en la zona de proyección arterial para evitar lesionar la pared vascular de la cava, que hay que independizar de la arteria.

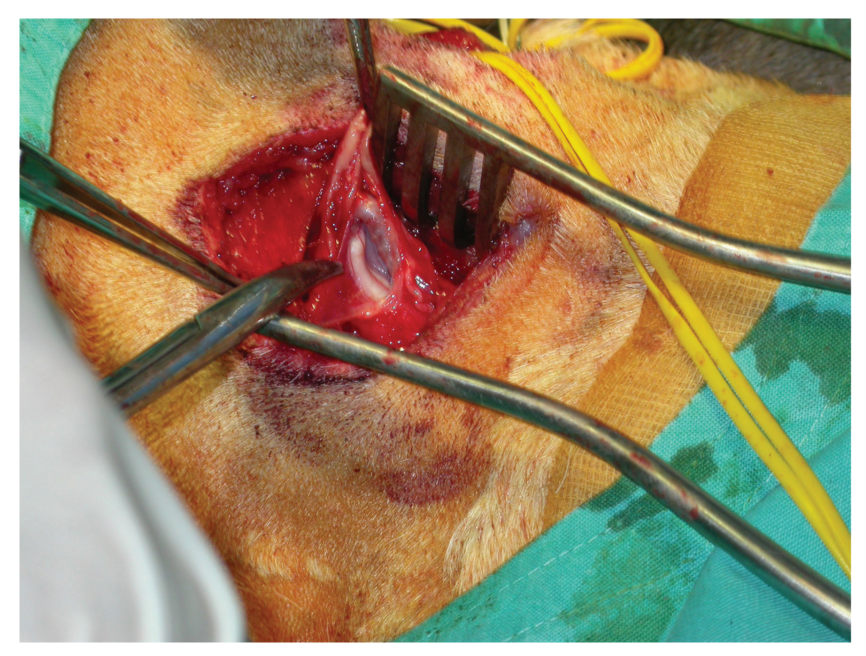
Para tener un segmento vascular lo suficientemente amplio, es decir, desde las renales hasta la bifurcación en las ilíacas, ligamos las arterias lumbares.

- EN ARTERIA CARÓTIDA

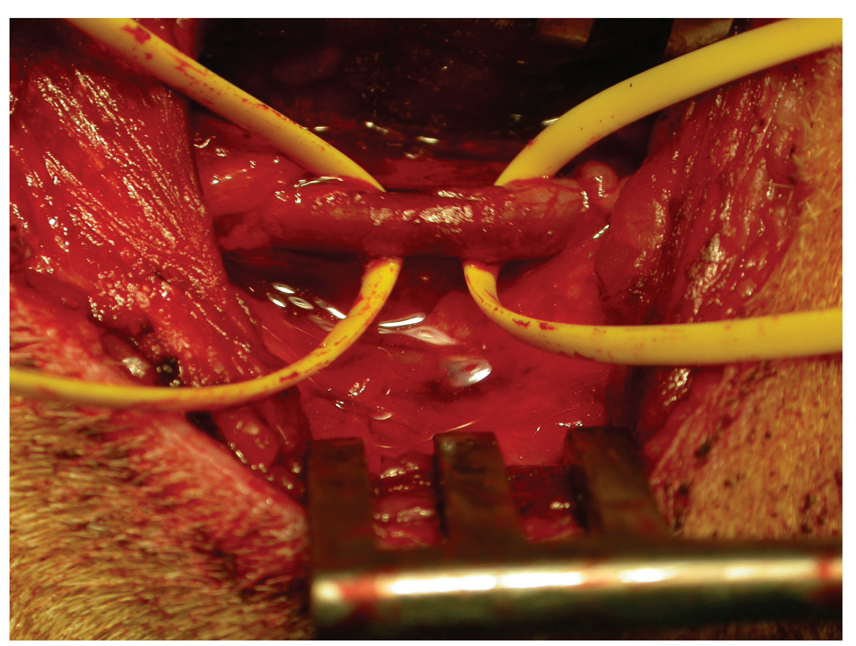
Colocamos al animal, en este caso el perro (*Cannis familiaris)* en decúbito supino y realizamos tracción de las dos extremidades delanteras. Su cabeza se rota hacia el lado contrario sobre el que se va a trabajar.

Previamente se coloca un rodillo para facilitar la hiperextensión del cuello y así acceder mejor al vaso sanguíneo.

Para acceder a ella diseccionamos hasta llegar al músculo platisma del cuello.



Abordaje arterial ayudado de separadores Adson. En la fotografía se observa la vena yugular (izda.), la artería carótida externa (dcha.) y el nervio vago (entre ambas)



Arteria carótida externa exteriorizada con dos Vessel-Loop de color amarillo

Es importante apuntar que la disposición en el perro es diferente que en el humano encontrándose la vena yugular interna mucho menos desarrollada debido a que su cerebro está también menos desarrollado que en el hombre. Sin embargo, la vena yugular externa, por el contrario, alcanza un desarrollo mucho mayor, ya que poseen un gran aparato masticatorio. Con la arteria carótida ocurre lo mismo: la carótida externa está más desarrollada que la interna, y se debe también a las causas anteriormente explicadas. Esta arteria se encuentra algo más profunda en disposición paratraqueal.

Una vez disecada la arteria con minuciosidad, siguiendo el procedimiento común descrito para el acceso arterial en general, se encintan con Vessel-Loop la arteria carótida común, carótida interna y carótida externa.

- EN ARTERIA FEMORAL:

Para acceder a la arteria femoral se ha de colocar al animal en decúbito supino y ejercer tracción sobre las dos extremidades traseras.

Se localiza de manera satélite al músculo sartorio y ha de diseccionarse la fascia del mismo para exteriorizar el vaso femoral.

La disposición en el animal es idéntica que en el humano, encontrándose la vena femoral por dentro de la arteria y por fuera se encuentra el nervio que hay que tener presente para no lesionar.

Una vez disecada con minuciosidad, se encintan las arterias femoral común, femoral superficial y profunda (un poco más desarrollada que en el hombre), con Vessel-Loop.

BIBLIOGRAFÍA

1. Annis y Allen*.* *Atlas de cirugía canina*. Hispano-americana. 1975.
2. Bojrab MJ: *Técnicas actuales en cirugía en animales pequeños*. 3.ª ed. Uruguay: Interamericana, 1993.
3. Ettinger SJ*. Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. 3.ª ed. Intermédica, Buenos Aires, Argentina, 1992
4. Fossum WT. *Small Animal Surgery Textbook*. 3.ª ed. Elsevier Mosby, 2009.
5. Harrison FA. *Surgical Techniques in Experimental Farms Animals*. Oxord University Press, USA, 1995.
6. Markowitz, Archibald, Downie. *Cirugía experimental*. Interamericana. 1967.
7. Sllater DH. *Textbook of Small Animal Surgery*, 2nd ed. Saunders W.B., Philadelphia, USA. 1993.
8. Michael *Swindle. Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques,* 2.ª ed. CRC Press. 2007
9. Del Cañizo López, JF, López Martín D., Lledó García E., García Barreno P. *Atlas urológico español: Diseño de modelos experimentales en investigación quirúrgica.* Elsevier, 2008

PÁGINAS WEB:

1. Biblioteca mvz Veterinaria:

   http://bibliotecamvz.blogspot.com/

2. Internacional Veterinary Information Service:

   http://www.ivis.org

CAPÍTULO 6. CUIDADOS POSOPERATORIOS

Los cuidados posoperatorios deben asegurar, inicialmente, una exitosa recuperación de la anestesia. También de forma temprana pueden instaurarse las medidas preventivas y correctivas del posible dolor o sufrimiento que toda cirugía potencialmente acarrea. Posteriormente podrán monitorizarse las consecuencias de la intervención, que serán específicas, y prevenir sus complicaciones más frecuentes.

Por lo tanto, las primeras prioridades en esta fase de cuidados irán encaminadas a garantizar la permeabilidad de la vía aérea, una adecuada recuperación de la consciencia, el mantenimiento de las funciones respiratoria y circulatoria, el mantenimiento de la temperatura corporal y la prevención del dolor.

Una vez que el animal ha superado esta primera fase pueden evaluarse el resto de funciones indicativas de una adecuada homeostasis e instaurar otro tipo de medidas complementarias, como la profilaxis antimicrobiana.

Con objeto de otorgar a los posteriores epígrafes un carácter práctico, el orden de exposición tenderá a ser cronológico, aunque teniendo en cuenta que la secuencia de acontecimientos podrá variar según las especies (por ejemplo, en animales de difícil manejo será conveniente practicar todas las tomas de muestras y administraciones de sustancias antes de su total recuperación).

Despertar

Ya sea al término de una anestesia parenteral o inhalatoria, el animal necesita un tiempo para recuperar inicialmente sus reflejos, y posteriormente la consciencia. La sala donde se realiza esta recuperación debe contar con toma de oxígeno, preferiblemente una toma de vacío, fármacos y equipamiento de urgencia, ventilación y temperatura adecuadas y, por supuesto, personal adecuadamente preparado y presente de forma continua. En nuestro servicio, la sala de recuperación es la misma que la utilizada para preanestesiar a los animales, lo cual se ha revelado adecuado para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos.



Detalle de las líneas de gases y vacío en sala de despertar.

La recuperación de la anestesia es un proceso delicado que puede durar desde minutos hasta horas y requiere vigilancia constante. Durante la recuperación, el animal recorre los distintos planos anestésicos en orden inverso, y junto con la progresiva actividad motora puede aparecer excitación. Para prevenir la excesiva estimulación del animal puede ser útil en ocasiones recurrir a la sedación posoperatoria. En nuestro servicio, sin embargo, habitualmente no se recurre a ello.

Vía aérea

Son los problemas asociados a la vía aérea los más frecuentes en las fases iniciales de la recuperación. Puesto que la vida puede estar rápidamente comprometida ante incidentes de este tipo, el animal debe vigilarse intensamente mientras permanece en plano anestésico con ausencia de los reflejos básicos. Cada pocos minutos deben verificarse además las constantes hasta que el animal recupere un estado consciente.

El tubo endotraqueal, si existe, no debería ser extraído hasta que el animal recupere su reflejo de deglución y la sensibilidad laríngea. Esto es especialmente cierto en animales braquicéfalos y en los que la función respiratoria esté comprometida, aunque no es necesario esperar tanto en algunas especies propensas al espasmo laríngeo como el gato. En el resto, este momento idóneo de extubación se identifica

por los intentos de tragar o toser y frecuentemente viene precedido de la recuperación del reflejo palpebral. En los momentos previos a la extubación o durante esta, el animal ocasionalmente podría vomitar, por lo que debe estar accesible la capacidad de succionar los fluidos resultantes mientras se extuba. Si se ha esperado convenientemente la aparición del reflejo de deglución antes de extraer el traqueotubo se minimiza el riesgo de paso de fluidos a la vía aérea y su complicación más frecuente, la neumonía por aspiración. Si a pesar de ello se sospecha presencia de fluidos en la faringe, la extubación en decúbito lateral puede ser más adecuada, ya que favorece la salida de aquellos hacia la boca. En ocasiones podrá estar indicado extubar sin desinflar el manguito de neumotaponamiento para impedir el paso de fluidos a las vías aéreas, aunque esta maniobra debe realizarse con sumo cuidado para no causar lesiones al animal.

Incluso después de la extubación, es preciso prestar mucha atención a la permeabilidad de la vía aérea. Estirar la lengua hacia delante puede prevenir un bloqueo de la faringe, pero aún se deberá estar prevenido contra la posibilidad de espasmo laríngeo o edema de glotis en esta fase.



Capacidades presentes en la sala de reanimación

Función respiratoria

Una vez el animal ha superado la fase anterior, es preciso prevenir la posible aparición de una insuficiencia respiratoria. Esta puede originarse por diversas causas. Evidentemente, aquellos animales

que hayan recibido bloqueantes musculares en el curso de la anestesia deben recibir una atención especial. En nuestro servicio esto ocurre fundamentalmente en los procedimientos que implican una toracotomía. En el resto de los casos, todavía los fármacos anestésicos y en especial determinados analgésicos pueden mantener un efecto residual depresor de la respiración, y por lo tanto habrá que contemplar la posibilidad de revertir farmacológicamente estos efectos, para lo cual deberá dominarse el manejo de los antagonistas alfa 2 adrenérgicos como el atipamezol, los neutralizantes de las benzodiacepinas como el flumazenilo, el manejo de los opiáceos mediante analgesia secuencial agonista-agonista parcial o mediante antagonismo absoluto con naloxona, así como el manejo preciso de estimulantes respiratorios como el doxapram, por poner solamente algunos ejemplos.

Debido a los anteriores riesgos, en la sala de recuperación todavía deberán estar presentes medios adecuados para proceder una reintubación del animal y asistir su ventilación mientras los medios farmacológicos actúan. La monitorización de la recuperación puede verse beneficiada con el uso de un pulsioxímetro, siempre y cuando se tenga en cuenta que la perfusión periférica puede verse alterada por motivos ajenos a la función respiratoria y por lo tanto no debe confiarse la vigilancia únicamente a este dato.

Las farmacológicas no son las únicas causas potenciales de insuficiencia respiratoria. Sin ánimo de ser exhaustivo, cabe citar dos causas comunes más, como son el dolor (especialmente si es torácico o abdominal, por motivos obvios) y la hipotermia (ya que retrasa la eliminación de los anestésicos volátiles). Por este y otros motivos se dedicarán sendos epígrafes a estos dos aspectos.

Temperatura

La atención a este factor normalmente se presta después de asegurar los dos anteriores. El tiempo quirúrgico bajo anestesia general tiene tendencia a inducir un descenso de la temperatura del animal, que continúa en el tiempo posoperatorio. La exposición a materiales fríos durante la intervención y las pérdidas de calor por radiación y evaporación en el propio quirófano contribuyen a este efecto. En algunas especies puede también darse el efecto contrario, y específicamente en el cerdo deberá conocerse y prevenirse la aparición de hipertermia. Cualquier variación de temperatura respecto a los valores normales del animal debe controlarse como una potencial complicación, ya que compromete la recuperación, en especial la

hipotermia, debido al aumento de demanda de oxígeno y energía que provocan los temblores.

Normalmente se mantiene al animal tapado para que conserve su calor corporal, a temperaturas variables según la especie. Habitualmente se recomiendan temperaturas que rondan o superan muchas veces los 30 °C, pero en nuestras manos temperaturas ligeramente más bajas funcionan bien en la mayoría de los casos. La presencia de lámparas de infrarrojos en la zona puede ser necesaria en algún caso. Si se administran fluidos en esta fase, deberán estar atemperados.



Boxes de recuparación en régimen de cuidados intensivos

Dolor

Una vez acomodado el animal para controlar su temperatura corporal o coincidiendo con este momento posoperatorio, puede ser también una buena oportunidad para administrar los analgésicos que se prevean necesarios en la recuperación cuando la severidad del procedimiento así lo aconseje.

Como se expone en otro punto de este manual, todos los procedimientos clasificados como de severidad media o alta deberían contemplar sus propias medidas paliativas del dolor, pero en todo caso personal competente deberá reevaluar en este momento las

necesidades particulares del animal atendiendo a criterios científicamente reconocidos, unidos a la evaluación de la respuesta a estímulos en la propia herida quirúrgica. El personal del proyecto de investigación debe estar familiarizado con el comportamiento normal de su modelo biológico para detectar estos problemas. En general, si el animal recupera gradualmente su intención de movimiento y de relación normal con su entorno puede inferirse que el control del dolor está en el buen camino, pero en caso de duda es conveniente asumir que no es así y depurar la analgesia administrada. Los fármacos más utilizados (AINE y opiáceos en función de la intervención) deberán poder ser manejados con fluidez por parte del personal responsable de esta fase. Habitualmente será el veterinario el que pueda elegir la analgesia óptima para cada caso, y posteriormente se deberá garantizar que está presente el personal necesario para administrar los analgésicos, tal como fueron prescritos, durante las horas posteriores. En nuestro Servicio se procura seguir una pauta de analgesia igual para todos los animales asignados a un mismo proyecto con objeto de no interferir en los resultados de la investigación. Sin embargo, en ocasiones el bienestar animal obliga a tomar la decisión de administrar otros analgésicos más potentes o diferentes a los inicialmente predefinidos, ya que cada animal puede responder de manera diferente al dolor manifestando umbrales distintos al mismo.

Función circulatoria

Antes de comenzar a orientar el traslado del animal desde la sala de recuperación al habitáculo donde vaya a pasar las siguientes horas, aún se deberá prevenir la aparición de otra de las posibles complicaciones de la cirugía, y que no es otra que el compromiso de la función circulatoria.

En las etapas anteriores ya se habrán monitorizado la frecuencia y el ritmo cardiacos, el pulso y el tiempo de relleno capilar, y en este momento se podrá valorar una serie temporal de datos. Es preciso tener en cuenta que el evento circulatorio más frecuente en posoperatorio es la hipotensión. Esta puede ser de diversos orígenes, siendo los más frecuentes la hemorragia, la hipotermia y los efectos de los fármacos administrados. Habiendo sido tratados anteriormente los dos últimos aspectos, solamente queda comentar sucintamente la posibilidad de una hemorragia no detectada previamente.

La hemorragia en el periodo posoperatorio es en ocasiones difícil de comprobar, por lo que frecuentemente habrá que recurrir al apoyo laboratorial para detectarla, si el propio protocolo de inves-

tigación no lo contemplaba de por sí. En estos casos, los valores de hematocrito, hemoglobina, proteínas totales y perfil de coagulación suelen ser indicativos del problema. Las pérdidas de volemia mayores del 20% acarrean riesgo de shock y en general las pérdidas de hematocrito superiores al 10% justifican la búsqueda quirúrgica del punto de hemorragia.

En cualquier caso, la detección de una recuperación dificultosa, alteraciones del pulso o el ritmo cardiaco, problemas de relleno capilar y signos de insuficiente perfusión periférica nos deben poner sobre la pista de una hipotensión. Si ello sucediese, es necesario tomar una serie de decisiones, y entre ellas hasta qué límites se llevarán las medidas terapéuticas para revertir la situación sin que afecte a los resultados de la investigación, ya que en muchas ocasiones el modelo biológico no es un caso clínico que hay que tratar a toda costa, sino que la propia evolución del posoperatorio forma parte de la observación experimental. De forma ideal, estos criterios habrán sido predefinidos antes de comenzar la cirugía. En nuestro servicio, con carácter genera,l no se plantean como opción transfusiones de sangre completa ante estos eventos. Las maniobras de resucitación mediante masaje cardiaco podrían llevarse a cabo solamente en casos excepcionales. En cambio sí resultaría posible administrar fluidoterapia y/o expansores de plasma.

Si es posible, siempre es mejor planificar la fluidoterapia contando con una analítica sanguínea de apoyo, pero si no es posible, deberá tenerse en cuenta que en posoperatorio será siempre más frecuente la acidosis metabólica como fuente de desequilibrio electrolítico y la hipovolemia como fuente de hipotensión. Por lo tanto, los sueros salinos hipertónicos y los expansores de plasma deberán estar disponibles y ser administrados en caso necesario. Una vez corregida la situación inicial, el mantenimiento más lógico será suero Ringer lactato o fisiológico. La administración de bicarbonato se debería basar en datos de gasometría, pero en ausencia de estos puede estimarse el déficit y administrarlo a ritmo bajo reevaluando continuamente la situación. Evidentemente si por cualquier circunstancia se sospechase la presencia de alcalosis, todo este procedimiento carecería de aplicación. Una vez controlada la situación puede ser adecuado administrar sueros glucosados para terminar de remontar al animal. Por lo tanto, puede ser adecuado que el equipo investigador y el equipo a cargo del bioterio estén muy familiarizados con el manejo de fluidos. Para administrar esta fluidoterapia, y dependiendo de la situación, puede ser necesario cateterizar más de una vía periférica o incluso una central, preferentemente la yugular.

Esta fase de la recuperación, una vez conocidos los resultados de la evaluación circulatoria y controlados los posibles eventos como se ha descrito en el párrafo anterior, también puede ser adecuada para tomar decisiones prácticas, como por ejemplo mantener o retirar las cánulas intravenosas, administrar o no fluidoterapia de apoyo o realizar pruebas de diagnóstico por la imagen o electrocardiográficas que, sin necesitar una completa inmovilidad del animal, sí se beneficien de la sedación remanente para su ejecución. En caso de dejar reposar al animal, se debe prestar atención a la adecuada movilización o cambio de postura del mismo para evitar contusiones y problemas vasculares y respiratorios. También en esta fase se deben registrar con cierta frecuencia las constantes y signos clínicos.

Hospitalización

Finalmente, el animal podrá abandonar el área de recuperación y ser alojado en el habitáculo predeterminado para su restablecimiento posquirúrgico. Con carácter general se tratará de un alojamiento de hospitalización, es decir, con capacidades y ambiente ligeramente o muy diferentes de su estabulación habitual. La gradación de los medios aplicados (cuidados intensivos, hospitalización, estabulación en aislamiento, etc.) dependerá obviamente de las consecuencias del procedimiento, los medios terapéuticos mantenidos en el animal en las fases anteriores (cánulas venosas, drenajes, sedación, etc.).



Boxes de hospitalización

En caso de persistencia de los catéteres, la inmovilidad del animal deberá conseguirse por distintos medios según la especie, pero en la mayoría de los demás casos podrá pasarse al animal a una hospitalización menos rígida, con un control, eso sí, más estricto de las condiciones ambientales. Todavía en este periodo puede dejarse instalada una lámpara como apoyo a las fuentes de calor.

No conviene que los animales permanezcan en la misma posición mucho tiempo, por lo que, si están inmóviles, deberán ser volteados regularmente y los que ya deambulan pueden ser animados a pasear si son especies susceptibles de ello.

Herida quirúrgica

Una vez transcurridas las primeras horas de posoperatorio y acomodado el animal sin complicaciones, será el momento de prestar atención al restablecimiento de la herida quirúrgica.

Obviamente, el éxito de este restablecimiento se fundamenta primariamente en no haber cometido errores en el propio procedimiento. Un adecuado refinamiento de este, un abordaje bien estudiado, haber prestado atención a la proporcionalidad del trauma causado, la asepsia en la intervención y el cierre correcto de los planos tisulares garantizan en buena medida una recuperación rápida. En nuestro Servicio se obtienen buenos resultados con intervenciones planeadas de forma similar a la especie humana. El cierre de la piel se realiza sistemáticamente con grapas.

En esta fase normalmente será necesario evitar que el animal se autolesione, para lo cual habrá que recurrir al uso de collares isabelinos, bozales, vendajes especiales, sedación en las primeras horas, etc.

Complicaciones

Conviene prever las complicaciones más frecuentes en un posoperatorio para instaurar los medios adecuados para su control.

La más evidente de ellas es la infección de la herida quirúrgica o incluso la sepsis. La fiebre, la anorexia, una leucocitosis con desviación izquierda y una frecuencia del pulso aumentada son los signos más frecuentes de esta complicación, que en cuanto a su tratamiento no necesita mayor comentario en este contexto. En nuestro servicio se administra profilaxis antibiótica de amplio espectro en todas las intervenciones.

Es obvio que un animal convaleciente puede sufrir desnutrición. Es preciso prescribir una dieta adecuada a la reposición deseada, prestando especial atención a las necesidades anabólicas del animal tras una intervención. Por este motivo, en ocasiones será aconsejable una dieta rica en energía y ligeramente hiperproteica. En otras ocasiones se podrá prever la aparición de impactación o ileo paralítico, lo cual obligará a tener prevista la reinstauración de nutrición parenteral o mediante sonda junto con las medidas farmacológicas adecuadas.

La deshidratación es un evento posible en la fase de hospitalización del animal. Ya sea por una retirada prematura de la fluidoterapia de apoyo cuando todavía la ingesta de agua está disminuida o ya sea por procesos digestivos altos o bajos secundarios a la cirugía y que cursen con vómitos o diarrea, habrá que tener prevista las opciones de rehidratación del animal, corrigiendo además el desequilibrio electrolítico que se produzca.

Otras complicaciones posibles incluyen la insuficiencia renal y la ictericia, las cuales deberán estar previstas para instaurar precozmente las medidas que procedan. La insuficiencia renal a menudo guarda relación con el tiempo de la cirugía y con la pérdida de volemia y deshidratación. Suele aparecer sobre todo en animales de edad avanzada y en cirugías largas.



Capacidadades de diagnóstico por imagen

Como puede deducirse de los párrafos anteriores, en esta fase resulta imprescindible contar con una consulta veterinaria dotada con medios de diagnóstico (imagen, laboratorio, etc.) para garantizar plenamente el resultado del procedimiento.

Seguimiento

Una vez que el animal ha superado estos riesgos, se alimenta por sí mismo, presenta unos parámetros hematológicos y bioquímicos adecuados y su capacidad de desplegar sus comportamientos básicos normales es la adecuada, puede abandonar la dependencia de hospitalización y pasar al alojamiento habitual.

Todavía será necesaria la observación, la retirada de los medios de sutura de la herida quirúrgica, tal vez la administración periódica de fármacos y probablemente curas, pero la vigilancia intensiva puede relajarse. Es el momento de evaluar si el resultado de la cirugía es acorde con los objetivos de la investigación y si el estado del animal después de la intervención se corresponde con las directrices marcadas por el Comité Ético de Bienestar Animal que autorizó el procedimiento. Si bien la vigilancia médica será cada vez menos necesaria, quedará sin embargo una evaluación continua del dolor y el sufrimiento hasta el final del proceso, teniendo siempre en mente los criterios de punto final y el procedimiento de eutanasia, término más frecuente de las investigaciones, adecuado para el caso.

CAPÍTULO 7. NECROPSIA

Examen del cadáver

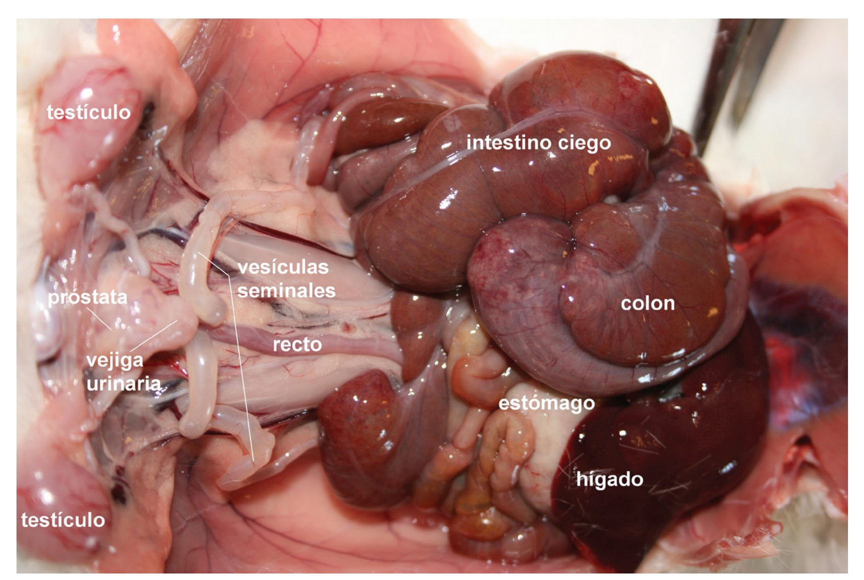
La necropsia ha sido durante siglos fuente fundamental de la anatomía patológica, de tal modo que con fines diagnósticos, constituye una base imprescindible no solo para la veterinaria clínica, sino también para la docente. Asimismo, es pieza primordial para el desarrollo de la anatomía patológica experimental.

Previamente a cualquier necropsia debemos estudiar la historia clínica, en la que indagaremos la enfermedad fundamental, la posible causa de muerte y la conexión entre ambas. Así podremos tener una idea clara de qué órganos y sistemas se deben estudiar con mayor detenimiento, aunque en la necropsia reglada deben examinarse, por igual, cada una de las estructuras orgánicas del animal.

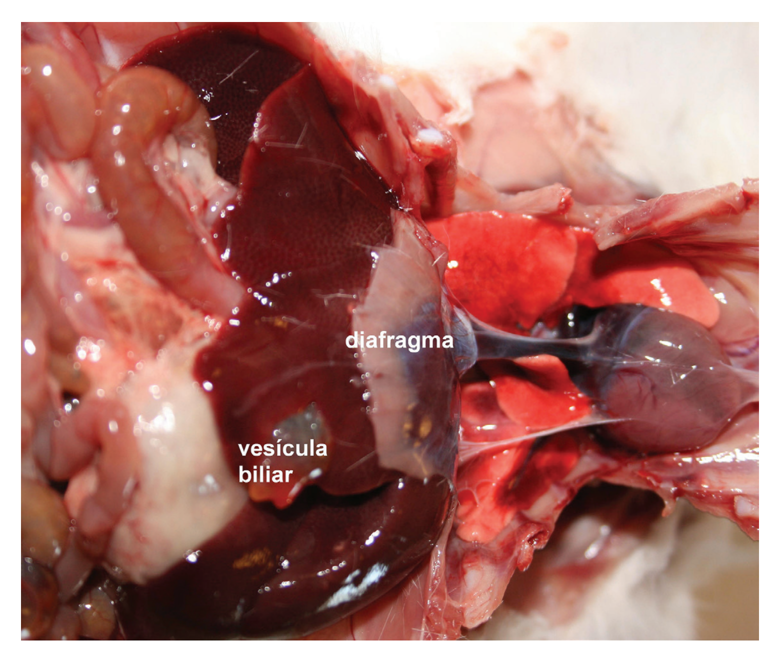
Debemos tener presente dos principios fundamentales: a) respetar la continuidad de los órganos y aparatos y b) no separar dos órganos anormalmente unidos, sino después de un estudio cuidadoso. La técnica que cumplen estas dos premisas es la *evisceración total de Roskitansky*, que extrae en bloque la totalidad de las vísceras de la cavidad abdominal y torácica, para después realizar una cuidadosa disección de órganos y sistemas. Una vez realizada la evisceración y disección, los órganos deberán ser expuestos mostrando lo mejor posible todas las anomalías que presenten sus estructuras.

Durante el desarrollo de la necropsia se tomarán muestras para el examen microbiológico, histológico, parasitológico, toxicológico, etc., cuando se estime necesario.

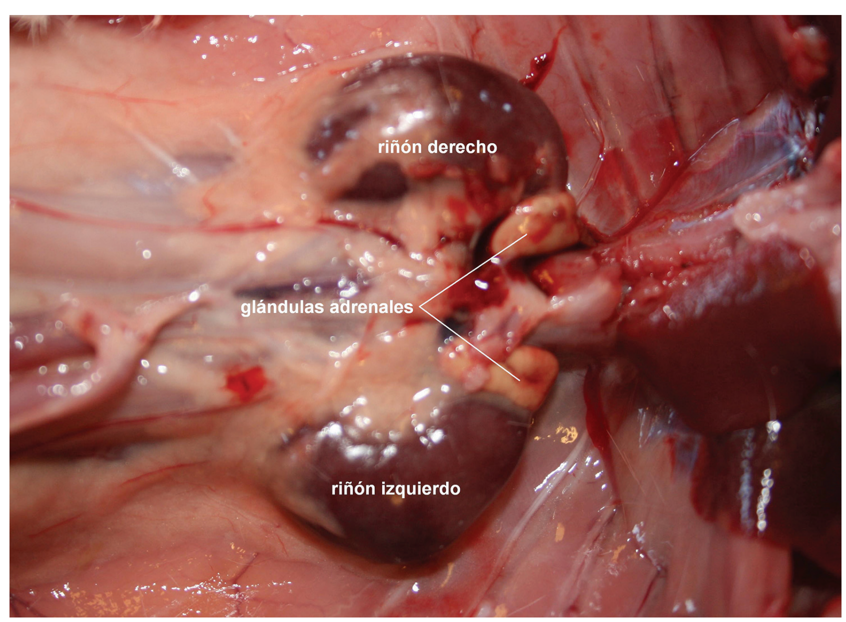
Debemos tener en cuenta que en la práctica veterinaria no solo se estudian individualidades, sino también colectivos cuyo estudio, en la mayoría de los casos, es de gran importancia económica. Por ello, el patólogo se encontrará con frecuencia en la necesidad de realizar la necropsia de uno o más animales de un colectivo enfermo, para investigar las posibles causas de muerte con fines netamente terapéuticos. En estos casos, se deberá realizar una necropsia reglada con un estudio exhaustivo de la historia clínica del colectivo, así como de las modificaciones observadas en los animales a los que se ha practicado la necropsia.



Cavidad abdominal de un cobaya macho *Cavia porcellus*. La masa intestinal se ha desplazado, en sentido craneal, para mostrar estructuras anatómicas más profundas



Relación anatómica de la cavidad torácica y la abdominal, separadas por el diafragma, que se muestra seccionado. El corazón y los pulmones se han desplazado cranealmente para mostrar la vena cava



Se aprecia el riñón izquierdo ligeramente retrasado y las glándulas adrenales grandes y plegadas



Cavidad craneal del cobaya. Se observan los bulbos olfatorios y el estrechamiento anterior del encéfalo, determinado por las cuencas oculares. A ambos lados del cerebelo se muestran las cavidades, seccionadas, del oído interno.

La realización de la necropsia ha de ser lo más inmediata posible a la muerte o sacrificio del animal y no debe demorarse más de veinticuatro horas, ya que la destrucción o autolisis de los tejidos se acentúa a partir de este momento. Debe tenerse en cuenta la temperatura ambiente: a medida que esta es mayor, menor debe ser el tiempo que transcurre entre la muerte del animal y la necropsia. Sin embargo, si el animal permanece en una cámara frigorífica, la necropsia puede demorarse, aunque no es recomendable ya que se puede alterar el examen microscópico posterior.

El acortamiento del tiempo entre la muerte del animal y la necropsia va encaminado a evitar la presentación de fenómenos de autolisis. Para ello, debe tenerse en cuenta que existen estructuras orgánicas que entran en fase de autolisis más rápidamente que otras, como es el caso del tracto digestivo debido a la acción de la microflora y las enzimas propias. Ciertas enfermedades infecciosas y tóxicas disminuyen el tiempo de presentación de los fenómenos autolíticos; por ejemplo, la enterotoxemia de la oveja, en la que se observa la presencia de estas alteraciones en un periodo muy breve.

El disponer de una sala de necropsias tiene grandes ventajas, al poder tener a nuestro alcance todos los instrumentos necesarios para el mejor desarrollo de aquella, así como la posibilidad de realizar cualquier tipo de análisis encaminado a un diagnóstico más preciso de la enfermedad. Además, la recogida de muestras para el envío a los diferentes laboratorios se realiza en un medio controlado asépticamente.

Todo órgano tiene una serie de caracteres que lo definen y lo identifican. La presentación de estos entra en el terreno de la patología morfológica. El disector ha de describir los nuevos caracteres de una forma sistemática, cuidadosa y objetiva, sin omitir alguno, ya que puede falsear el diagnóstico final.

Se expondrá la situación y relaciones de los órganos, el volumen, el peso, la forma, el color, la superficie, la consistencia, cavidades, posibles artefactos y, en algunos casos, el olor.

Situación y relaciones de los órganos entre sí

Todas las estructuras orgánicas presentan una situación topográfica que debe ser conocida por anatomía, y que el disector describirá fotográficamente una vez abiertas las cavidades abdominal, torácica, craneal y nasal, exponiendo las posibles relaciones que tengan los órganos entre sí, las distopias orgánicas, adherencias y sinequias, así como las neoformaciones orgánicas que encuentren.

El volumen de un órgano o estructura orgánica depende de la especie, raza, edad y estado nutricional. Por regla general, el volumen medio de un órgano está en relación con el tamaño del animal. Las desviaciones hacia un aumento (hipertrofia o hiperplasia), o una disminución (atrofia o hipoplasia), deben ser medidas en centímetros.

En la práctica diaria es usual comparar el volumen de un órgano con distintos cuerpos o estructuras que existen en la naturaleza, como son la almendra, la nuez, la lenteja, el grano de mijo, etc.; este método comparativo tiene algunas ventajas, pero es menos preciso que la medición en centímetros, que ha de hacerse preferentemente de forma espacial (ejemplo: 2 x 6 x 4 cm).

Es importante obtener el peso específico del órgano (peso/volumen = peso específico). Si se trata de líquidos (exudado: peso esp. $>$ 1.018; trasudado: peso esp. $<$ 1.018), la medición se realiza con un densímetro.

El exudado y el trasudado podemos diferenciarlos también mediante la prueba de Rivalta: en un vaso de precipitado se vierten 200 cm^3 de agua destilada, a los que añadimos 4 gotas de ácido acético glacial. Si sobre este preparado se vierte un exudado gota a gota, estas se irán al fondo del vaso dejando una estela blanquecina; este fenómeno no ocurre si el que se vierte es un trasudado.

En los órganos parenquimatosos es imprescindible estudiar los bordes (agudos, obtusos, dentados, irregulares, regulares), ya que de su estudio podemos deducir la presencia o no de aumento de volumen o de contenido orgánico en su interior.

El color en la descripción de un órgano es de suma importancia y puede indicar la presencia de sustancias en el parénquima o en el mesénquima del órgano.

La sensación de color en subjetiva, no puede valorarse con medidas exactas. A este problema se añade la falta de una expresión lingüística precisa para designar un determinado color. Al hablar de color se deben tener en cuenta una serie de características que lo modifican, como son la tonalidad, la saturación o concentración del color, y la claridad.

En anatomía patológica utilizamos para la descripción de los colores términos compuestos como blanco-grisáceo, blanco-nacarado, verde oliva, rojo achocolatado, etc.

El color de un órgano está determinado por su contenido en sangre, ya que el rojo de la hemoglobina predomina sobre cualquier otro color del mismo. El rojo brillante demuestra una hiperemia activa; por el contrario, un rojo azulado indica una hiperemia pasiva o éxtasis sanguíneo. Un negro rojizo localizado en el pulmón, suele deberse a un infarto hemorrágico. El color amarillento de las mucosas se debe a un proceso ictérico. Si ese color se localiza en el hígado, podemos sospechar de una esteatosis. En general, el tono amarillento de los órganos se debe a depósitos de lípidos. Los pigmentos, dependiendo de su concentración, determinan un color: negro (carbón), marrón oscuro a negro (melanina), pardo u ocre (hemosiderina, lipofucsina o hierro), etc.

La valoración de la superficie externa y de corte ha de hacerse cuidadosamente, ya que de ella debemos deducir la existencia o no de anomalías en el órgano.

Una superficie externa o de corte blancogrisácea, granular y sin brillo, suele ser debida a depósitos de fibrina en procesos inflamatorios. La transparencia se pierde en el caso de una tumefacción turbia y, además, se hace mate.

En la superficie de corte debemos apreciar el brillo, la lisura y la consistencia. Es también importante la valoración del líquido que rezuma a la presión. Puede ser rojizo y de aspecto acuoso, si hay hiperemia activa. En la esteatosis hepática, la hoja de bisturí se llena de grasa cuando la pasamos por la superficie de corte. Un edema se percibe como un líquido viscoso y rojizo, a veces grisáceo o ambarino, dependiendo del contenido en glóbulos rojos.

Se entiende por consistencia el grado de cohesión y de uniformidad a la palpación que presenta una estructura orgánica. Dicho grado se puede describir con los siguientes términos: pastoso, friable, elástico, firme, blando, duro y pétreo. En los vasos sanguíneos debe estudiarse la elasticidad, que es de suma importancia, en estructuras como las arterias, que son elásticas.

Para la descripción de las características de las cavidades orgánicas y órganos huecos, sirven los mismos criterios expuestos anteriormente. Sin embargo, hay que tener en cuenta la «amplitud» de la cavidad u órgano, grosor y consistencia de la pared, y el aspecto de la superficie externa.

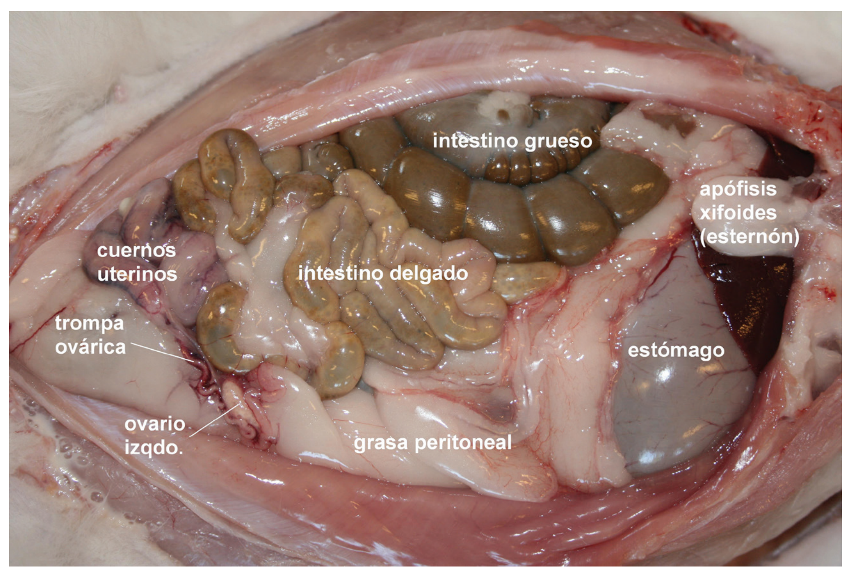
El contenido ha de valorarse igualmente: su volumen, consistencia (líquida, pastosa o densa), peso específico, aspecto (claro, turbio o filamentoso), y si da o no reacción ácida o alcalina.

El disector debe distinguir los artefactos post mórtem; lo contrario le induciría a gravísimos errores.

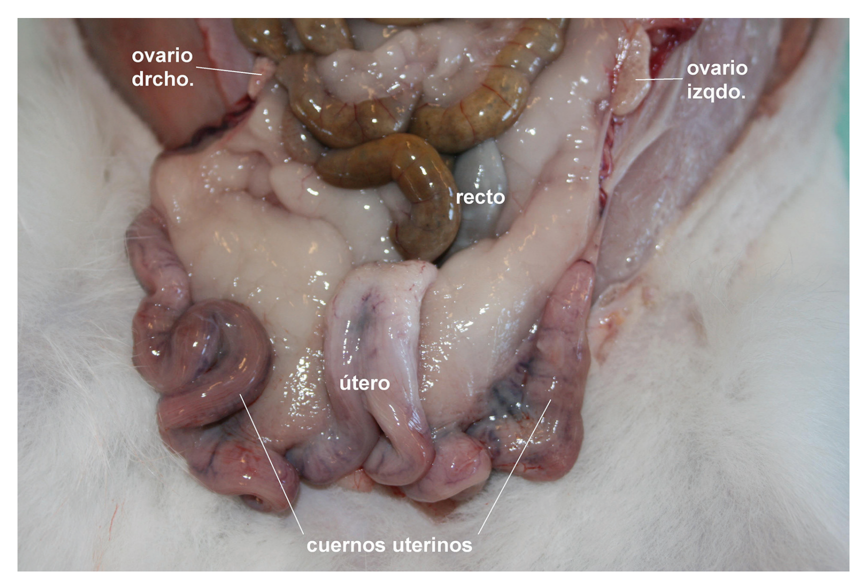
Una coloración negra grisácea o negra verdosa de todos los órganos se debe a putrefacción intensa. Del mismo modo, superficies en contacto durante cierto tiempo presentan una coloración rojo-oscura. Por el contrario, las superficies libres muestran un color rojo claro. Esto se debe al distinto grado de oxidación de la hemoglobina. La hemoglobina liberada post mórtem colorea todas las mucosas de rojo claro. Normalmente estas son blancas o nacaradas. El contenido de la vesícula biliar, si se pone en contacto con estructuras orgánicas, tiñe a estas de un color verde amarillento. Es importante observar las zonas que rodean a los traumatismos, ya que podemos deducir si se han producido ante o post mórtem por la reacción orgánica que se produce. Los traumatismos post mórtem no presentan reacción inflamatoria alguna.

Algunos tipos de lesiones presentan un olor característico como, por ejemplo, las lesiones purulentas, el olor a amoniaco que desprende el estómago en casos de nefritis crónica en el perro, el olor a butírico en la enterotoxemia; a ajo, del estómago de perros con leptospirosis, etc.

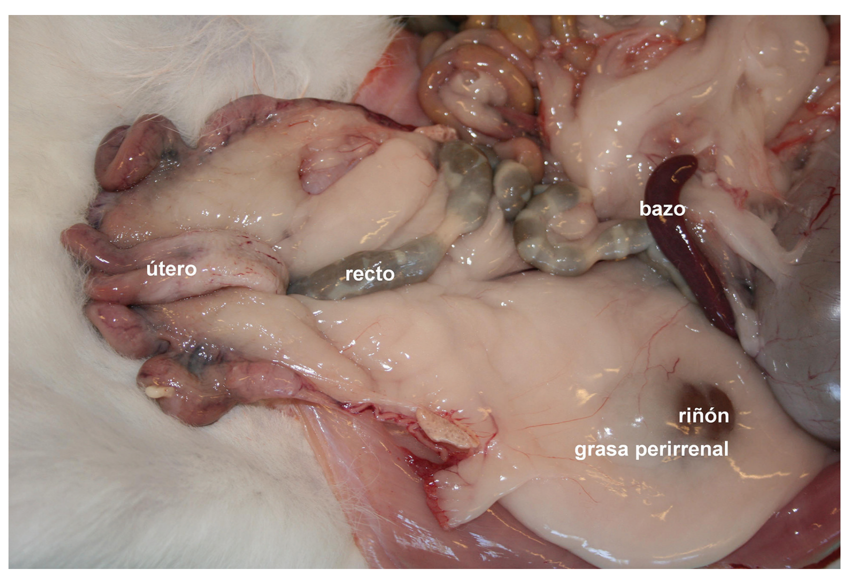
Para establecer un diagnóstico preciso el disector realizará la observación y descripción de todas las estructuras orgánicas; para



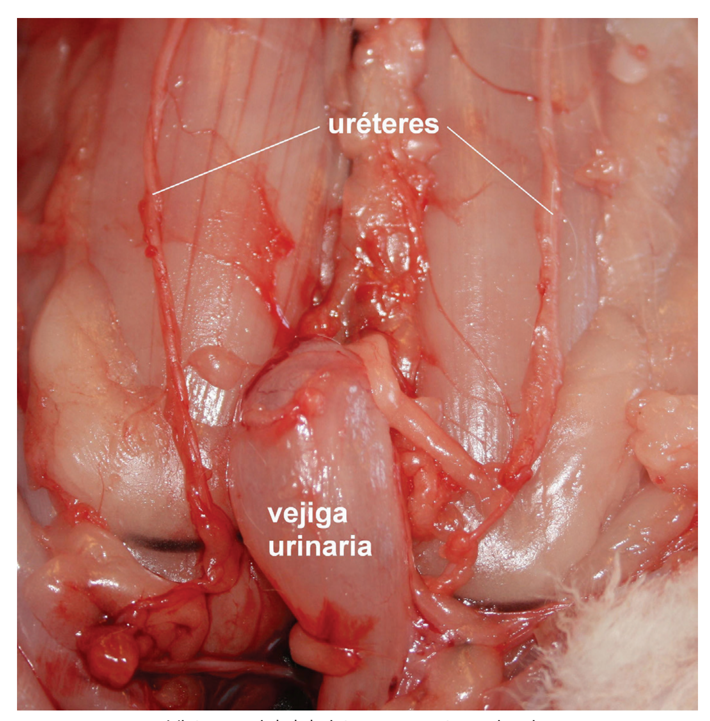
Conejo hembra *Oryctolagus cuniculus*. Situación de las vísceras a la apertura de la cavidad abdominal.



Detalle del aparato genital y última porción del intestino delgado



La presencia de abundante grasa abdominal casi oculta el riñón izquierdo



Vista parcial del sistema excretor urinario

ello, ha de hacer una necropsia reglada, que supone una serie de operaciones que se concretan en el *protocolo de la necropsia* y que contempla tres fases: identificación del animal, examen externo y examen interno.

Una vez realizada la disección y abertura de las diversas estructuras orgánicas, se realiza el *informe de necropsia*, que tendrá un orden similar al de su realización y en el que describiremos en detalle lo observado. No es recomendable un estilo telegráfico en la redacción del informe, por inducir a errores. Y es imprescindible señalar aquellos órganos que no hayan sufrido modificaciones. Finalmente se realizará un diagnóstico presuntivo, que será confirmado por el estudio histopatológico.

El disector, previamente a cualquier otra consideración, debe realizar una identificación exacta del animal: especie, raza, edad, sexo, peso, color de la capa y todos aquellos caracteres que nos sirvan para su identificación (corte de orejas, hierros o cicatrices). Es conocido que existen procesos morbosos propios de una es-

pecie, raza, o de una determinada edad, por lo que una adecuada identificación evitará errores posteriores de diagnóstico. Hemos de reseñar también la forma de manejo al que ha estado sometido y el tipo de producción al que estaba destinado el animal.

En el examen externo, debemos tener en cuenta los siguientes pasos: signos de la muerte, estudios de la piel y las cavidades naturales y mucosas, y valoración del estado general.

Los signos de la muerte no se establecen inmediatamente, sino al poco tiempo y siguiendo un orden. Este periodo es más o menos largo, según la temperatura ambiente (a mayor temperatura, menor tiempo). Algunas enfermedades infecciosas y tóxicas suelen acortar el tiempo de presentación de los signos.

Los signos de la muerte son: *algor mortis* o frialdad cadavérica, que se establece inmediatamente después de la muerte y termina cuando se equilibran la temperatura ambiental y cadavérica.

El livor mortis o lividez cadavérica se observa principalmente en las mucosas, en los animales de pelaje largo, y en la piel, en animales como el cerdo. En general se debe a la parada de la circulación sanguínea. La lividez puede estar modificada cuando el animal ha sufrido una vasculopatía, presentándose un enrojecimiento de la piel y mucosas. Asimismo hemos de apreciar los fenómenos de *hipostasia,* manchas rojo azuladas en las partes declives, por gravitación sanguínea.

El rigor mortis o rigidez cadavérica aparece según este orden: corazón, músculos respiratorios, músculos masticadores, cuello, extremidades anteriores, tronco y extremidades posteriores. Al cabo de 24 horas, la rigidez suele estar totalmente establecida.

La autolisis es el último signo de la muerte e implica descamación de las mucosas de las cavidades naturales, desintegración de los hematíes y difusión de la hemoglobina, que da lugar a manchas negro-verdosas por formación de sulfometahemoglobina. La autolisis suele comenzar por la cavidad abdominal y especialmente por el tracto digestivo. La putrefacción es un fenómeno activo que se extiende por todo el organismo, en especial el tracto digestivo, donde los gérmenes encuentran óptimas condiciones para el desarrollo. También puede comenzar a partir de lesiones gangrenosas. Una de las consecuencias de la putrefacción es el *meteorismo,* debido al metabolismo bacteriano, que desintegra sustancias químicas produciendo gases. Estos se aprecian principalmente en la cavidad

abdominal y sobre todo en animales mayores. También en ciertas enfermedades.

A continuación, estudiamos en la piel la elasticidad, posibles alopecias, erosiones, úlceras, cambios de coloración, grosor mediante la medición de la arruga o de un corte. Asimismo debemos localizar los posibles ectoparásitos, que serán remitidos al laboratorio parasitológico para su estudio.

En las cavidades naturales externas examinamos su contenido y los diversos cambios patológicos que presentan las mucosas. En estas son importantes sobre todo las variaciones de color, de humedad o sequedad, erosiones, úlceras y posibles nodulaciones. Las cavidades naturales explorables son: fosas nasales, cavidad oral, mucosa ocular, oído externo, ano, vulva y prepucio. Dentro de la cavidad oral atenderemos a los labios, mucosa bucal y dientes. Su examen se realizará al comienzo de la necropsia, siempre que el rigor mortis del animal lo permita; de lo contrario se hará posteriormente. La presencia de una coloración diferente a la habitual nos indicará modificaciones locales: rojiza, (en casos de hiperemia), negra (en caso de melanosis); o generales: blanquecina (en casos de anemia), amarillenta (en la ictericia). Igualmente pueden existir depósitos de sustancias: exudado catarral, purulento, crupal o difteroide. Es importante observar la consistencia, ya que un aumento indicaría una induración. Con respecto a los dientes, las modificaciones de estos pueden indicar procesos congénitos, infecciones adquiridas o enfermedades generales. En el caso de osteohemocromatosis se manifiesta con depósitos de pigmento de color tabaco en la base de los dientes.

En la cavidad nasal no solo es importante observar las características antes indicadas, sino también la simetría o asimetría de los senos y tabiques nasales. Para el resto de las cavidades señalaremos los caracteres ya apuntados anteriormente.

El animal se coloca en decúbito supino para desprender la piel. Se practica una incisión desde la base intermandibular hasta la sínfisis pélvica, pasando por la línea media del abdomen, evitando el ombligo, glándulas mamarias, pene y cicatrices posoperatorias, si las hubiera. Posteriormente, mediante dos incisiones perpendiculares a la línea media, se levanta la piel hacia ambos lados de la mitad superior e inferior del cuerpo.

Para quitar la piel de las extremidades, se practica una incisión en la zona media de la cara interna de los miembros, hasta la articu-

lación metacarpiana y metatarsiana, respectivamente. Una vez desprendida la piel, se lleva a cabo el estudio de los tejidos subcutáneo y muscular, articulaciones, glándulas mamarias, tiroides y paratiroides, ganglios mandibulares, parotídeos, retrofaríngeos, preescapulares, axilares, prefemorales e inguinales superficiales. Igualmente ha de atenderse al color, coagulabilidad y aspecto de la sangre.

En el *tejido subcutáneo* apreciamos, en primer lugar, los posibles signos de la muerte, ya que aquí son más fácilmente revelables (manchas negro-verdosas, enfisema cadavérico, etc.). El disector tendrá que diferenciarlos de otras alteraciones producidas ante mórtem; cambios de color, por ejemplo, por depósitos de pigmentos (melanosis, ictericia, etc.). Asimismo, apreciará la presencia de hemorragias y edema.

El examen de las *masas musculares* se realiza mediante cortes en profundidad, a nivel de las extremidades y del dorso del animal, en los que observaremos coloración, consistencia y aspecto general. Estudiaremos fascias e inserciones tendinosas.

De las *articulaciones* observaremos su tamaño, aspecto externo y consistencia; posteriormente practicaremos un corte para examinar fascias, articulaciones, superficies óseas y líquido sinovial (cantidad, viscosidad, color y transparencia).

En las *glándulas mamarias* observamos su volumen, forma y consistencia: posteriormente analizaremos la superficie de corte, el líquido que rezuma a la presión, los conductos galactóforos, cisterna y pezón. Para el examen de las mamas de los cánidos (perra) y suidos (cerda), bastará con realizar un incisión longitudinal paralela a la línea media del abdomen; sin embargo, en el caso de los ovinos y caprinos se realizarán cortes de cada cuarterón, de forma longitudinal, participando la cisterna, el conducto galactóforo y el pezón, para de esa manera observar la cara interna de dichas cavidades. La superficie normal de corte del parénquima mamario es granular y blanco-grisácea o nacarada; por el contrario, tonalidades rojizas son motivadas, generalmente, por procesos inflamatorios. Del mismo modo, el líquido que rezuma a la presión de una mama alteradas puede ser sanguinolento, seroso, purulento, etc. Todo ello nos indicaría un estado morboso.

En *tiroides y paratiroides* observaremos volumen, peso, color y consistencia, así como los caracteres de la superficie de corte.

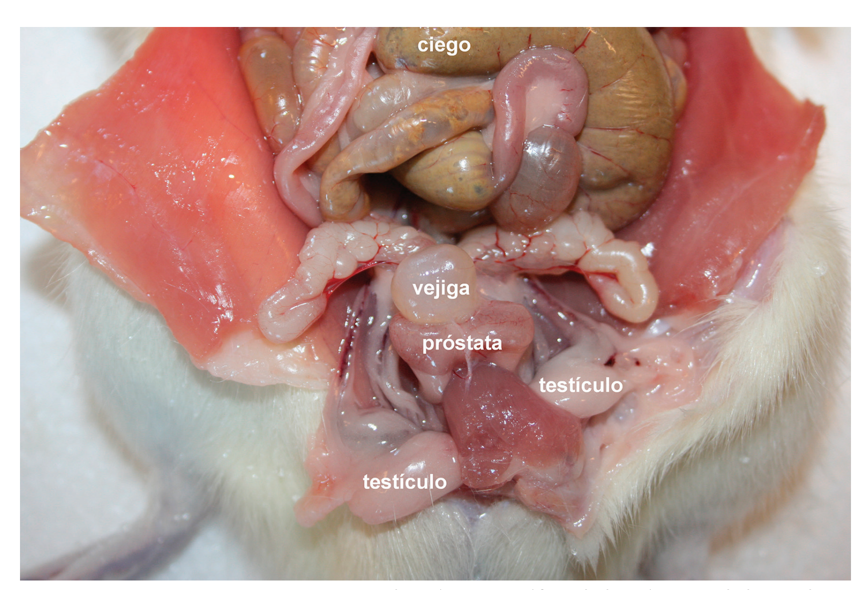
Para el estudio de los *ganglios linfáticos* hemos de fijarnos en su volumen y sobre todo en la superficie de corte, practicando una

incisión longitudinal, en donde veremos sus cambios de coloración y consistencia.

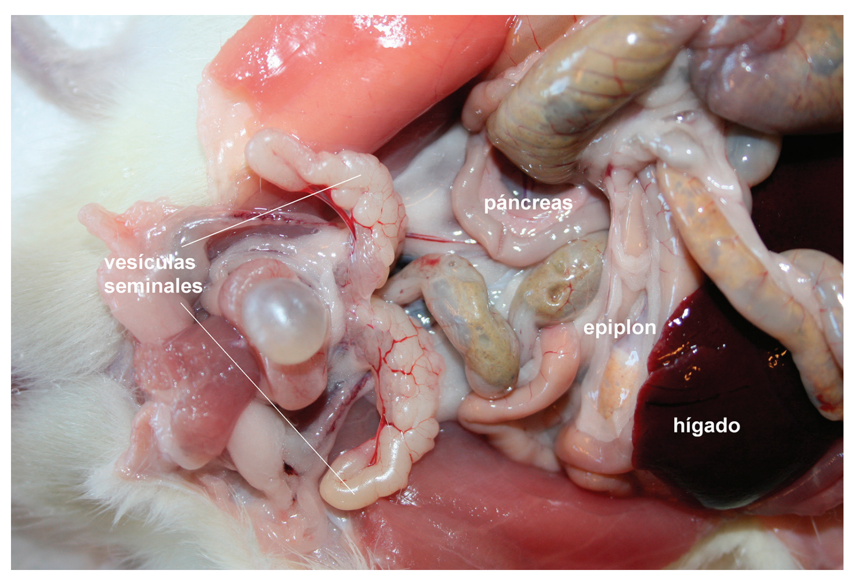
La abertura de la cavidad abdominal se realiza practicando un corte por la línea blanca, desde la apófisis xifoides del esternón hasta la región del periné. Seguidamente se realizan dos cortes retrocostales desde dicha apófisis xifoides a ambos lados, o bien desde la placa umbilical hasta las apófisis costiformes de las vértebras lumbares.

Para facilitar la observación de la cavidad abdominal y poder estudiar mejor la cavidad pelviana, abriremos a todo lo largo la sínfisis pélvica. Una vez abiertas las dos cavidades (abdominal y pélvica), procederemos a inspeccionar la situación de los órganos, el contenido, el aspecto del peritoneo y del epiplón.

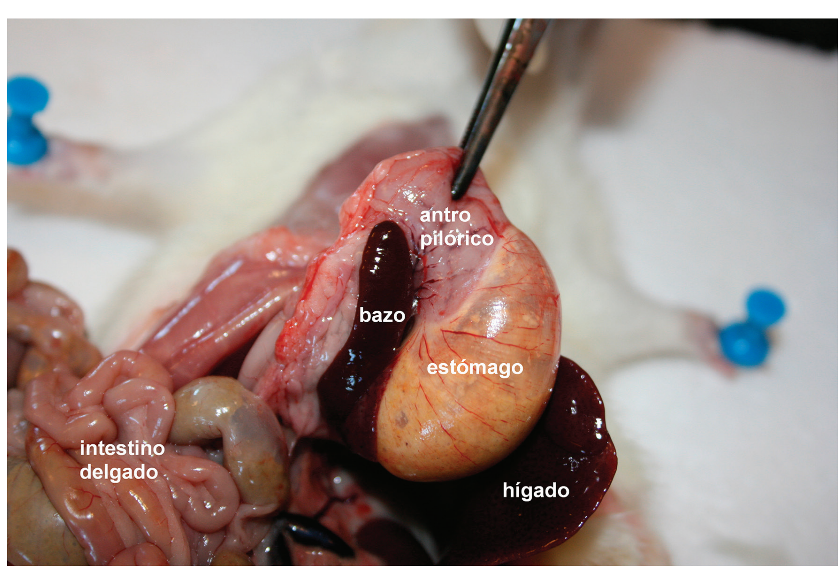
El disector realizará un estudio cuidadoso de todas aquellas anomalías, tanto de posición como de interrelaciones orgánicas, situación y superficie del diafragma, y sus relaciones con el hígado, bazo y tramos del tracto digestivo. En la región pelviana se observarán, igualmente, las características de los órganos allí alojados; y en las hembras, el aparato genital. El contenido de dichas cavidades puede ser líquido o gaseoso. Este último, salvo en el caso que procede de fenómenos de putrefacción, indica perforación del tubo digestivo.



Rata Wistar (Rattus norvegicus). Distribución topográfica de las vísceras abdominales



Visión parcial del aparato genital y urinario de la rata tras desplazar la masa intestinal.



Se aprecian distintas vísceras tras levantar el estómago, en que se aprecian dos porciones bien diferenciadas.

El líquido puede ser sangre, trasudado o exudado, o procedente del tubo gastrointestinal. La sangre puede ser debida a la rotura de vasos sanguíneos o de un órgano abdominal (hígado, bazo, riñón, etc.). El líquido ascítico lo encontramos en procesos de éxtasis pasivo, bien por cardiopatías crónicas o pulmonares, o bien por parasitosis que cursan con hipoproteinemia. El exudado tiene color ambarino y se coagula espontáneamente al abrir la cavidad. Además de estas consideraciones, debemos tener en cuenta la cantidad, la transparencia y la consistencia del contenido.

También habrán de considerarse los posibles cuerpos extraños, de los que indicaremos el volumen, el color, la consistencia y, a ser posible, la naturaleza. Igualmente describiremos las estructuras neoplásicas que encontremos.

En el peritoneo (parietal y visceral) observaremos principalmente la coloración de la superficie, que puede indicar la presencia o no de depósitos de sustancias; al mismo tiempo, es importante su consistencia.

Inspeccionada la cavidad abdominal, evisceramos sus órganos mediante diversas operaciones, según la especie animal. Sin embargo, en todas ellas, la primera operación que realizamos es el desprender los omentos mayor y menor, y extraer el bazo.

La extracción del aparato digestivo se realiza mediante doble ligadura a nivel del cardias y del recto, a la entrada de la pelvis. Posteriormente seccionamos en dirección rostrocaudal el tracto digestivo junto con el mesenterio. En la curvatura del duodeno nos llevamos el páncreas, que será desprendido posteriormente.

Para la evisceración del resto de las vísceras abdominales, las operaciones son similares en todos los animales domésticos.

Para la extracción del hígado, seccionamos las inserciones de los ligamentos que lo relacionan con las vísceras abdominales: ligamento falciforme, redondo, triangular, derecho e izquierdo, coronario, hepatorrenal, hepatogástrico, hepatoduodenal y mesoduodenal.

Los riñones se desprenden, desgarrándolos con la mano, de la fascia subperitoneal, excepto el riñón izquierdo de los rumiantes, que está envuelto por la serosa peritoneal. Al eviscerar los riñones, deben de quedar unidos a sus uréteres y estos a la vejiga urinaria, que se ligará a nivel del cuello, de tal modo que se extrae todo el bloque urinario (riñones, uréteres y vejiga) junto con las glándulas adrenales que van en el polo cefálico renal.

La extracción del aparato genital difiere según el sexo:

Hembras: se practica un corte circular alrededor de los genitales externos; seguidamente seccionamos los ligamentos y adherencias con la cavidad pélvica (mesovario, mesosalpix y mesometrio) y extraemos todo el aparato genital en dirección craneocaudal.

Machos: incidimos entre el escroto y el dartos, y en dirección caudorrectal vamos separando los testículos, epidídimo y el cordón espermático respectivo. Posteriormente separamos las glándulas accesorias de la cavidad pelviana, previa sección del músculo isquiouretral y pliegue urogenital. Evisceramos, en bloque, el aparato genital: testículos, conductos deferentes y glándulas accesorias.

La abertura de la cavidad torácica se inicia desprendiendo los músculos costales y a continuación se realiza una incisión desde la primera costilla, en dirección caudal, de los cartílagos costales (articulación costocondral) a ambos lados, derecho e izquierdo, hasta la última costilla. Después se tracciona el esternón dejándolo prendido sobre la cavidad abdominal, por el diafragma.

La inspección de la cavidad torácica comprenderá el estudio del contenido, situación de los órganos y la pleura parietal y visceral. El contenido puede ser líquido o gaseoso. Los acúmulos de líquidos están constituidos por exudado o trasudado (hidrotórax) o sangre (hemotórax). El exudado puede ser seroso, serofibrinoso, fibrinoso, purulento (piotórax, empiema). Si el contenido torácico es gaseoso (neumotórax), hemos de distinguir si proviene de rotura pulmonar (en neumonías), o de fenómenos de putrefacción; en este caso, desprende un olor desagradable. En general, debemos atender al color y consistencia del contenido, así como a estructuras neoformadas que pudieran presentarse.

La observación de la situación de los órganos debe ser minuciosa, sobre todo en aquellos casos en que encontremos contenido (líquido o gaseoso) en la cavidad. Es fundamental observar variaciones de posición y otras anomalías de los pulmones, corazón, esófago, pleuras y especialmente del mediastino, ya que por él transcurren estructuras vasculares y nerviosas importantes. Debemos prestar gran atención a las pleuras, en cuanto a cambio de color, opacidad, sobrecrecimientos, adherencias, tanto con pulmones como con pleura parietal, así como a la presencia de hemorragias o depósitos de sustancias (fibrina, pigmentos, etc.).

La evisceración de la cavidad torácica se realiza conjuntamente con los órganos del cuello y de la cavidad oral, de tal manera que

se extraen desde la lengua, en dirección rostrocaudal, la faringe, la laringe, la tráquea, el esófago, los pulmones y el corazón. Para la extracción de la lengua practicamos un corte por la cara medial del cuerpo de la mandíbula, a ambos lados, en dirección caudal; incidimos sobre la fascia y musculatura faríngea; posteriormente se corta la articulación entre los cartílagos estilohioides y queratohioides. Una vez realizados estos cortes y seccionadas las adherencias con el resto de las estructuras, se hace una tracción en dirección caudal hasta la entrada del tórax. Posteriormente, sin dejar de hacer tracción, evisceramos los órganos torácicos. El corazón irá conjuntamente con los pulmones, se separarán posteriormente del cuello y la piel y, de este modo, se retira la cabeza del tronco.

La evisceración del encéfalo se realiza mediante la abertura de la cavidad craneal, retirando los huesos planos y dejando al descubierto meninges, cerebro, cerebelo, epífisis e hipófisis. Previamente, desprendemos la piel y los planos musculares y a continuación se practica una incisión en el hueso frontal, siguiendo la línea imaginaria que une los arcos superciliares para, desde sus extremos, continuar por ambos parietales hasta coincidir en la cresta occipital. Realizada la craneotomía, se aprecian en primer término las meninges y sus adherencias con los huesos craneales, si las hubiere. Posteriormente, se hace un corte longitudinal medial de las meninges para la observación del encéfalo y evisceración de este, previo corte de los nervios craneales y olfatorios. La hipófisis se extrae disecando la eminencia ósea. La epífisis se extrae junto con el cerebro.

Una vez extraídas todas las estructuras craneales y dispuestas en la mesa de demostración, examinaremos en primer lugar el volumen, coloración, consistencia y peso, así como el estado de las hendiduras encefálicas. La observación interna del encéfalo se realiza mediante cortes paralelos a la cisura longitudinal, a nivel del surco marginal, evidenciando las cavidades ventriculares y su contenido, y el asta de Ammon (en especial en perros, para el diagnóstico de la rabia).

Para la disección del canal raquidiano deben separarse previamente los *psoas m*ayor y menor, la arteria aorta y la vena cava abdominal y en la cavidad torácica el músculo largo del cuello, así como los pilares del diafragma. Posteriormente, se da un corte en la última vértebra lumbar y el sacro, para separar la pelvis de la columna vertebral. Seguidamente separamos la totalidad de la columna vertebral del resto de las estructuras del animal. Hemos de separar también los músculos *longissimus dorsi,* para dejar lo mejor posible al descubierto el raquis. La abertura del canal raqui-

diano se realiza incidiendo a nivel de las láminas vertebrales. Una vez practicada la sección y expuesta la médula espinal y cortamos los nervios raquídeos, con unas pinzas evisceremos la médula. En la médula espinal, analizaremos el contenido del canal, el color de la médula, la consistencia, así como en los cortes transversales de médula, observaremos la relación de la sustancia gris y blanca y su simetría. Los cortes se deben dar a distintos niveles: en las regiones cervical, torácica y abdominal. Por regla general nos referiremos, como descripción macroscópica, a la consistencia y coloración. Asimismo debemos observar las posibles malformaciones del canal raquidiano, en especial desviaciones.

El informe de necropsia es un documento emitido por un profesional que, de forma minuciosa y objetiva, incluye la descripción de los hallazgos lesionales y un diagnóstico final. El informe debe seguir un orden lógico preestablecido, a ser posible similar o idéntico al del protocolo de necropsia.

En algunos casos puede redactarse de manera resumida, no incluyendo la descripción sino tan solo el diagnóstico. Este informe se emite cuando el patólogo, por urgencia, lo necesita, o bien en caso de diagnósticos durante una intervención quirúrgica. En caso contrario, necesariamente se hará una descripción detallada y objetiva.

En cualquiera de los dos casos, el diagnóstico final debe atender a los análisis parasitológicos, toxicológicos, microbiológicos, etc., y discutirá las alteraciones morfológicas encontradas, así como los posibles cambios post mórtem, para establecer finalmente, a ser posible, la causa de la muerte.

Por regla general, el veterinario o disector se verá obligado a redactar un informe de necropsia en el caso de animales con seguro de compra-venta, y en los casos en los que se recurra a los tribunales como prueba concluyente de un determinado proceso. Asimismo, se emitirá un informe cuando se remita material patológico al laboratorio de anatomía patológica.

En la redacción del informe no deben emplearse términos como necrótico, purulento, sano, etc. Por el contrario, deben usarse adjetivos que clarifiquen y sean precisos, y determinen características de peso, volumen, tamaño, color, consistencia, aspecto externo, etc. Debe señalarse únicamente lo que se ve; no deben hacerse informes de memoria, ya que se corre el peligro de olvidar detalles de suma importancia.

Normas generales de envío de muestras al laboratorio

Para anatomía patológica

En la emisión de muestras, tendremos en cuenta si se remite el animal completo o partes orgánicas del mismo. En el primer caso, se remitirá el animal al laboratorio anatomopatológico inmediatamente después de producirse la muerte, si es posible refrigerado. Es necesario comunicar el momento de la muerte, y no deben pasar más de doce horas desde que esta se produjo y la llegada a la sala de necropsias.

Cuando se envían solo determinados órganos, ha de evitarse la presentación de la autolisis durante la remisión. El profesional enviará la víscera sospechosa de una lesión, o bien parte de ella (en este caso con un fijador). Las muestras de vísceras deben tomarse en sentido perpendicular a la cápsula del órgano. La toma se realizará lo más asépticamente posible. A tal fin, los recipientes serán estériles; el tracto gastrointestinal se remitirá siempre por separado. En caso de remitir trozos de órganos, se incluirán en un fijador (preferentemente formol). Bajo ningún concepto deben enviarse congelados, ya que se alteran las estructuras titulares, a no ser una congelación ultrarrápida.

La emisión de sangre ha de hacerse en un frasco estéril. Si es para investigación bacteriológica estará sin coagular y desfibrinada. Si es para análisis serológico, solo se remitirá el suero. Para examen microscópico también puede enviarse un frotis fijado con alcohol y éter, a partes iguales. Para la obtención de improntas de un determinado órgano se toma un trozo de este, con pinzas, y se pasa por un portaobjetos, y una vez secado se fija igual que un frotis sanguíneo, o bien al calor suave de una llama. La emisión de exudados, tomados asépticamente, se hace en frascos. Cuando no puedan ser tomados por aspiración, se tomarán con una torunda de algodón y gasa y esta se enviará en un frasco estéril.

Llenar un recipiente de plástico (botes con tapa y tapón de rosca) de toma de muestras, hasta la mitad con formol al 10%. (Una parte de formol comercial –35-40%– y tres de agua, en volumen). La relación muestra/fijador será al menos de 1/5 (puede ser conveniente que incluso sea 1/10), por lo cual el recipiente deberá ser adecuado al volumen de la muestra. Siempre que sea necesario enviar una pieza grande, se realizarán incisiones profundas en la misma a intervalos de 1-1,5 cm de distancia. Introducir la pieza anatómica problema. No es necesario refrigerar.



Contenedores para envío de muestras para análisis anatomopatológicos. También los hay estériles, para piezas en fresco y análisis microbiológicos

Bacteriología

Emplear tubos con hisopos y medio de cultivo para transporte (Amies, Stewart, etc.). No se deben utilizar hisopos de algodón secos, salvo que la muestra sea procesada inmediatamente. En el caso de sangre, se debe extraer estéril y, si ello es posible, pasarla directamente a un frasco de hemocultivo.

En caso de orina, la recogida se verificará en recipiente estéril y, a ser posible, despreciando la primera porción de la micción. También se puede obtener por sondaje y punción vesical (necropsia).

En caso de órganos, según el tamaño del animal, se remitirán completos o porciones representativas. Lo más pronto posible después de la muerte y con la máxima asepsia (probable contaminación post mórtem), siempre en frascos herméticos y estériles y en contenedor refrigerado.

Improntas: En vísceras. Dejar fijar al calor. Teñir.

En caso de tubo digestivo, deberá empaquetarse siempre aislado, se enviará un asa, ligando convenientemente las porciones terminal y proximal, y envuelto en gasa.



Hisopos, con y sin medio de transporte, para análisis bacteriológicos

Virología

Tubos estériles para transporte de sangre tipo *vacutainer* sin anticoagulante.

Para muestras de órganos, se enviarán en recipiente hermético estéril, refrigeradas y a la mayor brevedad posible.

Tomar la muestra con hisopo estéril (con medio de transporte sólido o líquido con antibióticos y conservantes para virus). En caso de no disponer de dicho medio se podrá introducir el hisopo en un tubo con suero fisiológico.

Para diagnóstico de rabia se enviará la pieza en glicerina y agua al 50%.

Hematología

Tubo con anticoagulante: para hemograma.

Suero o tubo sin anticoagulante: para bioquímica.

La punción venosa para la obtención de sangre se hará con el animal en ayunas, y de los vasos siguientes:

En équidos, bóvidos y óvidos, de la yugular.

En perro de las venas radial, yugular o safenas externas e internas.

En gato de yugular o safena interna.

En cerdo de la vena auricular o de la cava anterior.

En conejo de la vena marginal externa de la oreja.

En aves de la vena humeral o axilar (a nivel de la articulación humero-cubital) o vena posterointerna de la pata.

Para examen directo: Llevar a cabo varias extensiones de sangre, lo más finas posibles y remitir sin fijar, de modo que no contacten las superficies de los frotis, bien usando cajas ranuradas o envolviendo los extremos del portaobjetos con tiras de papel o esparadrapo. También pueden fijarse con metanol.



Tubos para muestras de sangre, líquidos articulares y cefalorraquídeo

Urianálisis

Frasco de plástico estéril.

El análisis fisicoquímico no debe demorarse (menos de 4 horas para la glucosa, sedimento...). Si se supone una tardanza superior a 24 horas añadir ácido bórico 2 g/100 mL (no válido para microbiología).

Hemáticos: sangre con anticoagulante, suero (pruebas serológicas) y, en su caso, extensiones sanguíneas en porta.

Digestivos: heces, en frascos apropiados y herméticos.


Contenedores para análisis de orina, heces y otras muestras clínicas

Dérmicos: raspado profundo en las zonas lesionadas y adyacentes. Los pelos enfermos y los raspados de lesiones se recogen en pequeños sobres de papel y se introducen en un recipiente de plástico.

Líquidos pleurales, ascíticos, articulares, etc.

Se realiza en frascos o transportadores hemáticos estériles sin anticoagulante, refrigerados, siendo importante la rapidez del envío.


Tubos para pequeñas biopsias y muestras por punción-aspiración, etc.

Observaciones.

Para material potencialmente infeccioso se deberán utilizar recipientes de seguridad convenientemente etiquetado.

Las muestras deberán introducirse en frasco o tubo estéril, impermeable y resistente, herméticamente cerrado, que se introduce a su vez en un contenedor metálico resistente, de manera que se impida desplazamientos y roturas del primero.

El tubo metálico irá introducido en una caja de madera guarnecida de borra o algodón o de otra materia absorbente impregnada de una sustancia antiséptica.

Es muy conveniente que el material se envíe siempre refrigerado.



Contenedor para envío de productos infecciosos.

CAPÍTULO 8. ORGANIZACIÓN DE LA ASISTENCIA VETERINARIA

EL SERVICIO DE MEDICINA Y CIRUGÍA EXPERIMENTAL DEL CEMILVET

El Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Centro Militar de Veterinaria de la Defensa (CEMILVET) perteneció hasta mayo de 2009 al Hospital Central de la Defensa (HCD) «Gómez Ulla». Su finalidad esencial era y actualmente sigue siendo la utilización de animales con fines experimentales, científicos y de docencia, así como su protección acorde a la legislación vigente dentro del ámbito de la Defensa.

Haciendo un poco de historia referida a la época en la que este departamento perteneció al HCD «Gómez Ulla», nos tenemos que remontar a 1939, cuando el director del Hospital de Madrid-Carabanchel, el teniente coronel médico Eduardo Sánchez Vega y Malo, señaló: «La creación de una granja y huerta son de absoluta necesidad, pues, además, se podrían instalar las conejeras para la cría de conejos tanto de los comunes como de los de Indias, ya que las que se poseen son deficientes, así como para alojamiento de otros animales necesarios en el laboratorio».

Unos años después esta necesidad va madurando y se plantea la posibilidad de organizar un departamento de fisiología, en relación con un quirófano de animales para abrir campo a la cirugía experimental. En 1958, el coronel médico Juan de Pruneda Cornago, director en aquel momento del Hospital Gómez Ulla, señala: «La organización de este nuevo servicio es compleja y no barata, pero el beneficio que se puede obtener de él es enorme. Lo dirigiría un diplomado en fisiología».

A raíz de aquello se fueron sucediendo multitud de proyectos de investigación, que se plasmaban en realidades concretas. Un valioso ejemplo lo encontramos en el servicio de cirugía cardiaca que se creó en 1956 bajo la dirección del teniente coronel médico Gómez Cuellar, que se rodeó de un equipo de pioneros entusiasmados por la investigación, hasta el punto de desarrollar un gabinete experimental en 1958 donde destacaron los trabajos sobre hipotermia. Como complemento de las investigaciones surgieron también estudios,

artículos, comunicaciones y congresos. Ya en 1959 se aprovecharon estas experiencias en situaciones reales de pacientes humanos, con resultados excelentes. Entre los componentes del equipo de Gómez Cuellar destacaron los doctores Pedro Muñoz Cardona, J. Lucas Gallego, F. Cantero Gómez, J. González Álvarez, F. Blanco y P. Sanz.

Otro paso previo a la creación del Departamento de Medicina y Cirugía Experimental se dio en 1961, cuando se configuró el Servicio de Anatomía Patológica, que se había desmantelado a raíz de la guerra civil, liberando así al hospital de su dependencia del exterior para la realización de estudios histopatológicos, entre ellos los relacionados con la investigación.

El teniente coronel médico Don Juan Pablo D'Ors Pérez, en uno de sus artículos, incluye entre la funciones de un hospital moderno la función investigadora y añade: «La función investigadora nace de la clínica, se desarrolla en el laboratorio y en el gabinete experimental y se concreta en la sala de autopsias y en el departamento de anatomía patológica». De ahí la importancia de la creación de este servicio.

Pronto se vio la necesidad de disponer de perreras para seguir impulsando las líneas de investigación. Las primeras fueron construidas en la parte alta del hospital, totalmente separadas de la zona clínica pero de manera que estuvieran conectadas con los tres quirófanos de animales que funcionaban en distintos servicios del centro.

En los años setenta llegó un periodo muy fructífero para este servicio, ya que contó con un personal muy preparado para asumir la enorme responsabilidad que conllevaba la puesta en funcionamiento del que se convirtió en el centro de experimentación con más proyección del territorio nacional. Para ello se valieron de la información obtenida en la visita a otros centros experimentales como la Ciudad Sanitaria La Paz y al Centro de Investigaciones Quirúrgicas Ramón y Cajal. Se estudiaron los tipos de animales necesarios y se decidió crear albergues polivalentes con jaulas modulares aptas para animales de las distintas especies. Se inició la redacción del reglamento y se crearon los comités de investigación y experimentación para el funcionamiento del mismo.

Las obras de construcción fueron dirigidas por una comisión presidida por el coronel veterinario Don Arturo López Arruebo y creada tanto por la Jefatura de Veterinaria del Ministerio del Ejército como por el inspector veterinario Don Joaquín Alfonso López.

Para asesorar durante el tiempo que durasen las obras se destinó al capitán veterinario D. Timoteo Martínez López, y poco después se incorporó a este destino un sargento 1.º Especialista, D. Antolín Paricio Granado.

Incluso antes de la entrega definitiva de la obra, formaron el primer equipo técnico del servicio el comandante veterinario D. José Tormo Iguacel, como jefe del Servicio de Cirugía Experimental; el subteniente de Veterinaria D. Benigno Caballero Campos, un mozo (D. Esteban Pérez Arteaga) y una limpiadora (D.ª Isabel Montero Sanz).

Aunque la entrega del servicio por parte del Servicio Militar de Construcciones a la dirección del hospital se produjo en 1974, no fue hasta un año después cuando realmente concluyeron las obras y se puso en funcionamiento. De esta manera comienza una nueva etapa de la Sanidad Militar, que hasta nuestros días ha venido multiplicando su eficacia y desarrollado multitud de investigaciones médicas y quirúrgicas gracias al trabajo del propio personal del Servicio y de los diversos servicios del hospital.

Al año siguiente, la dirección aprobó el acceso de tropa al servicio, aportando en un primer momento un cabo primero y 4 soldados del Cuerpo de Veterinaria Militar y variando a lo largo del tiempo. Actualmente se cuenta con 3 mozos y un ayudante civil, aparte de 2 suboficiales especialistas VAV y 3 oficiales veterinarios.

Lógicamente, esta infraestructura fue progresivamente siendo dotada de material adecuado. Así, en 1977, se puso en funcionamiento una mesa para radiología y un inyector tipo Caillón para arteriografías; más tarde los equipos de microcirugía y en 1981 la unidad quirúrgica láser. Se dotó al servicio con equipos de microcirugía con dispositivos de adquisición de imagen. También de analizadores de gases de sangre, vaporizadores integrados en circuitos de anestesia cerrados tipo Boyle, instrumentos para registros electrocardiográficos y de presiones. Se adquirieron también cámaras para incubación de embriones, jaulas metabólicas, polígrafos para registros de farmacometría y otros, etc.

Los frutos no tardarían en llegar. La primera tesis doctoral realizada en este servicio fue defendida por el capitán médico Victoriano Rubio Herrera del Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora del Hospital Militar «Gómez Ulla», con la consecución del primer trasplante heterólogo de mama en perra. También en esta misma época se introdujo

al cerdo como animal de experimentación y en él se realizaron los primeros trasplantes hepáticos experimentales en España, y se comenzó a abordar el trasplante de hepatocitos en perro.

En la década de los noventa, que fue especialmente fructífera, destacan el comandante médico Manuel Hernández Navarro, que desarrolló un trabajo experimental de biocompatibilidad ósea, y el capitán médico Pedro Portellano Pérez, que defendió un trabajo vascular desarrollado en perros, merced al cual obtuvo el premio extraordinario del doctorado de la Universidad Complutense de Madrid correspondiente al curso académico 1990-91. En el año 1995, el capitán veterinario Juan Alberto Galán Torres logra su acreditación doctoral con un trabajo consistente en un ensayo inmunocitoquímico de la gastrina en perros. Más tarde el capitán veterinario Carlos Mediavilla Bravo acometió un estudio de toxicidad experimental del cadmio en conejos. Nuestro actual Director, el entonces teniente coronel veterinario D. Ángel Antonio Aguilera Martínez, estuvo destinado en el servicio, fue jefe accidental e interino y llevó a cabo diversas investigaciones; entre otras, sobre la prevención del daño tisular a consecuencia de los procesos de isquemia-reperfusión intestinal en conejo mediante el uso de antioxidantes. Mas tarde, la comandante veterinaria Isabel de Martín y Celemín defiende su tesis titulada sobre las modificaciones hemodinámicas en la anestesia general del perro con sevofluorano. Y la última tesis hasta 2009 ha sido la del teniente coronel veterinario Manuel Rivera Puertas, acerca de la inhibición de la respuesta inflamatoria tras quemadura experimental.

Estas son las bases sobre las que se asienta el actual Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Centro Militar de Veterinaria de la Defensa, que de esta forma recibe una herencia histórica que ayuda a perfilar su misión, visión y valores.

Las misiones que el Servicio tiene encomendadas son la **asistencia veterinaria,** el apoyo a la **docencia** práctica y la **investigación** biosanitaria.

La primera, asistencia veterinaria, va dirigida fundamentalmente a preservar la salud y el bienestar de los animales de nuestro bioterio, vigilando y realizando labores de higiene (limpieza, desinfección y desinsectación y desratización periódicas), profilaxis (controles hematológicos y bioquímicos periódicos, vacunaciones y desparasitaciones internas y externas) y tratamientos pre, intra y posoperatorios además de los que surjan.

La docencia va encaminada al apoyo de la formación práctica del personal sanitario, tanto en su vertiente de formación (estudiantes de Medicina y Enfermería del Hospital Central de la Defensa) como de perfeccionamiento (posgrado). Así, se programan jornadas de entrenamiento macro y microquirúrgico tanto sobre modelos inanimados como sobre animales, cuando resulta adecuado, para médicos en formación y especialistas quirúrgicos; cursos de cirugía experimental, microcirugía, ética y experimentación animal, algunos de ellos acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid (SNS); clases teórico-prácticas para los alumnos de la Escuela Militar de Sanidad (EMISAN) y personal destinado en otras unidades del Ministerio de Defensa y en entidades civiles, como el SAMUR; fases prácticas de cursos monográficos de doctorado; y cursos para preparación del personal que ha de trabajar en procedimientos experimentales con animales e inscritos por lo tanto en las categorías profesionales C y B que define el R. D. 1201/05, es decir, personal responsable para dirigir o diseñar y realizar los procedimientos con animales de experimentación.



Servicio de medicina y cirugía experimental; instalaciones para la docencia.

La tercera de las misiones, la investigación biosanitaria, se lleva a cabo desarrollando trabajos de investigación o fases experimentales de tesis doctorales procedentes de la Red Sanitaria Militar u otros centros ajenos a la misma: facultades de medicina, veterinaria,

odontología y otros hospitales, entre otros. Esta investigación es un proceso sistemático, objetivo, reproducible y justificado, que tiene como fin resolver una cuestión biosanitaria. Investigar, según César Nombela, es saber preguntarse. Las fases previas son: pensar o preguntarse, plasmarlo negro sobre blanco, estudiar el tema mediante una profunda revisión bibliográfica y, por último reescribir un protocolo (estructura de un proyecto de investigación biosanitario) que refleje claramente objetivo, conocimientos previos, diseño, material y métodos, muestra, realización del estudio, obtención de datos, análisis estadístico, resultados, discusión y conclusiones. El objetivo es la cuestión biosanitaria a investigar, la pregunta que nos surge fruto de nuestra experiencia asistencial, docente, de una lectura o fruto de nuestra imaginación; también puede ser la continuación de una línea de investigación. Esta cuestión debe ser factible, interesante, novedosa, ética y relevante. Los conocimientos previos requieren de una profunda revisión bibliográfica para actualizar el tema. El material y método son los procedimientos generales de la investigación, la táctica. El diseño es la estrategia del estudio, el plan estructurado de acción elaborado en función del objetivo para la obtención de los resultados que resuelven la cuestión. Esto, el diseño, es lo más importante, porque de él depende el tratamiento estadístico de los datos, la posterior obtención de resultados, su discusión (interna y externa) y las conclusiones, que son el producto final de la investigación. Muy importante, también, y previo a todo lo anterior es el tamaño de la muestra, que se puede obtener al azar o aplicando criterios de selección y si trabajamos con animales su tamaño debe ser reducido (segunda r de las tres erres) el mínimo imprescindible para que el tratamiento estadístico sea el adecuado. Procede, a veces, realizar un metanálisis. Y para conseguir refinamiento (tercera r de las tres), una prueba piloto. Una vez obtenidos todos los datos, se procede al estudio estadístico que va a depender del tipo de diseño elegido. La hipótesis científica se transforma en una o varias hipótesis estadísticas. La población se ha reducido a una muestra y sus características a variables. Todos estos parámetros se reducen a unos pocos datos más fáciles de manejar y se obtienen resultados. La discusión es una explicación honesta de los resultados, incluso de los «colaterales» y su posible dependencia-independencia del mecanismo principal. Debe ser clara y concreta. Se puede sistematizar con aportaciones propias, comparando con otros investigadores, sacando deducciones y obteniendo conclusiones someras. Las conclusiones, consecuencias que obtenemos del análisis de los resultados deben ser claras, concisas y vinculantes respecto de actuaciones futuras; pueden abrir nuevas líneas de investigación o

reconocer el fracaso obtenido por los errores o sesgos cometidos.

Los procedimientos con animales de experimentación, tanto docentes como de investigación, son previamente autorizados por la dirección del CEMILVET y evaluados por el Comité Ético de Bienestar Animal de la Inspección General de Sanidad (IGESAN), que emite un informe vinculante por cada procedimiento en cuanto a su idoneidad en relación con los objetivos del estudio, que el personal que participa en los procedimientos tenga la formación adecuada, que se ponen los medios para que los animales no sufran innecesariamente y que cada procedimiento se lleva a cabo ajustándose a la memoria descriptiva notificada o aprobada a que se refiere el R. D. 1201/05. Este informe y la memoria se remiten por conducto reglamentario a la autoridad competente en bienestar animal. En estos documentos se describen la denominación del procedimiento de investigación o docente a realizar; los objetivos que se persiguen (principal y secundarios); metodología del procedimiento (diseño y material y métodos), o directrices validadas que se siguen; justificación de la necesidad de usar animales para la obtención de los resultados perseguidos con el procedimiento; especie y el número de animales que se prevén utilizar; duración del procedimiento y frecuencia de realización previstos, fechas previstas de inicio y finalización del procedimiento (cronograma); destino final de los animales y, en el caso de sacrificio, el método utilizado; e identificación del personal investigador con la acreditación que establece el R. D. 1201/05.



Personal del Servicio de Cirugía y Medicina Experimental.

Para llevar a cabo las misiones mencionadas anteriormente (asistencia veterinaria, apoyo a la docencia práctica e investigación biosanitaria), el servicio cuenta con los medios humanos y materiales que pasamos a describir. El personal, recurso más valioso, ha sufrido, en la última década, una más que notable reducción. La plantilla ha pasado de siete a dos veterinarios, de cuatro a dos auxiliares y de doce sanitarios a tres peones, que con gran celo suple las deficiencias que padece y cumple con creces sus funciones.

El servicio se estructura en tres secciones: **animalario y hospitalización, cirugía y laboratorio**.

Animalario y hospitalización

Al frente del mismo estará un oficial veterinario diplomado indistintamente en MSA (Microbiología, Higiene y Sanidad Ambiental), CVE (Cirugía Veterinaria) o Genética y Reproducción Animal y que a su vez deberá estar en posesión de la calificación D_1 o D_2 según especifica el R. D. 1201/2005 de 10 de octubre sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, expedida por el antiguo Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación o por el Ministerio de Educación, Política Social y Deporte. El animalario y la zona de hospitalización se ciñen a lo dispuesto en el R. D. 1201/ 2005 de 10 de octubre.

Esta sección se encarga de la selección de especies, su alimentación, su cría, su reproducción, mejora genética, identificación, la promoción de la salud, el control y seguimiento de los animales objeto de experimentación en sus vertientes medico-quirúrgicas, clínicas y toxicológicas, así como del bienestar de los mismos.

Para llevar a efecto los cometidos enunciados anteriormente, el animalario está distribuido en dos plantas, planta baja y segunda planta, quedando en la primera planta la zona de despachos, gabinete de radiodiagnóstico y ultrasonografía, quirófanos, laboratorio, sala de microcirugía, sala de necropsias, zona de descanso, aula-seminario, boxes de seguimiento clínico-quirúrgico y hospitalización, UVI, boxes de reproducción y cría canina, salas de reconocimientos curas y tratamiento, vestuarios, aseos masculinos y femeninos, y por último la zona de administración y recepción.

En la planta baja, el animalario consta de:

- 19 boxes para cerdos minipig, dotados de bebederos de agua automáticos.

- 19 boxes para perros Beagle, dotados de bebederos de agua automáticos.
- 36 jaulas para conejos Nueva Zelanda (1 por jaula) y 9 jaulas para reproducción y cría (gazaperas), distribuidas en tres habitaciones y también con bebederos de agua automáticos.
- 62 jaulas para ratas Wistar distribuidas en tres grandes habitaciones y con bebederos de agua automáticos.

En la segunda planta (pendiente de profundas reformas y redimensionamientos), el animalario consta de:

- 11 boxes cubiertos para perros con bebederos de agua automáticos.
- 10 boxes semicubiertos para perros con bebederos de agua automáticos.
- 1 lazareto de aislamiento y cuarentena cubierto.
- 4 boxes grandes cubiertos.
- 1 almacén de piensos.
- 1 cocina.
- 1 sala de preparación de animales (limpieza, peluquería etc.).

En la primera planta se encuentra la zona dedicada a la hospitalización con la siguiente distribución**:**

- UVI con 6 boxes para perros y cerdos minipig, con bebederos de agua automáticos y tomas para oxigenoterapia.
- 6 boxes de hospitalización con bebederos de agua automáticos y tomas para oxigenoterapia.
- 3 boxes de cría y lactación para perras con tomas para oxigenoterapia e instalación de luz infrarroja.

El servicio tiene una capacidad máxima para albergar los siguientes animales de experimentación:

– Cerdos *(Sus scrofa) minipig*	29
– Cobayas *(Cavia porcellus)*..	16
– Ovejas *(Ovis aries)*	7
– Perros *(Canis familiarls) beagle*	44
– Ratas *(Rattus norvegicus) wistar*......................................	216
– Conejos *(Oryctolagus cuniculus) new zealand*..............	35

En general, las instalaciones son adecuadas para albergar cualquier especie animal utilizada en experimentación, debido a que los boxes son polivalentes. Como se indicó, el suministro de agua de bebida está automatizado, pero no así el suministro del pienso.

Los animales más utilizados son renovados en función de la demanda investigadora, pasan la preceptiva cuarentena en el lazareto y posteriormente son usados en la experiencia.

Las especies de mayor demanda son las que existen en nuestro animalario: rata *(Rattus norvegicus*) variedad *Wistar*, conejo *(Oryctolagus cuniculus)* variedad Nueva Zelanda, cerdo *(Sus scrofa)* variedad Gottinguen (mini-pig) y perro *(Canis familiaris)* variedad Beagle, debido a su mejor manejo, resistencia, estandarización e idoneidad.

El cerdo mini-pig que el servicio dispone es la variedad Gottinguen, obtenido por cruce de Minnessota con Vietnamita, habiéndose verificado por el personal del servicio un estudio experimental de los parámetros hemáticos, bioquímicos y hormonales. Este animal es de interés para las investigaciones cardiovasculares, gastrointestinales, estomatológicas, odontológicas, imagen diagnóstica y técnicas quirúrgicas y endoscópicas en general.

La utilización de los perros con fines científicos data de muy antiguo (Aristóteles, Galeno y Vesalio ya realizaban disecciones).

Especial relevancia ha adquirido su utilización en toxicología, donde desempeña la función de utilización de una especie no roedora, en cirugía (trasplante de órganos) y en medicina veterinaria. Actualmente, continúa siendo una especie insustituible, a pesar de los posibles problemas derivados de su uso. En agradecimiento, como acto estricto de justicia y desagravio al perro, existe un monumento es una estatua sedente de un perro en piedra gris, que en su ubicación guarda el jardín de entrada al Servicio de Medicina y Cirugía Experimental. Su autor es el aragonés Juan Fontecha (Ejea de los Caballeros, 1947), quien practica figuración tradicional con toques de personal expresionismo, encontrándose obras suyas en Madrid, Pontevedra y Zaragoza, entre otros emplazamientos. Tiene en su base una placa con la leyenda:

«EL HMC. GÓMEZ ULLA AL MEJOR AMIGO DE LA SALUD DEL HOMBRE. MADRID, SEPTIEMBRE 1989».

La oveja *(Ovis aries)* es un animal no tan utilizado en investigación como las restantes citadas: menos de un 1%. Estos animales se emplean en estudios de hemodinámica, por su fácil cateterismo, en estudios de circulación cerebral, como donantes de sangre para medios de cultivo microbiológico y pruebas serológicas, en estudios



Escultura en homenaje al animal de experimentación

renales, en estudios musculares, en investigación perinatal, estudios embriológicos, trasplante de embriones, clonación y también en estudios articulares.

El conejo Nueva Zelanda es muy utilizado en experimentación animal, muy fértil y prolífico y de temperamento algo nervioso. El conejo continúa siendo utilizado en numerosos campos de investigación. En microcirugía para trasplante experimental auricular. En inmunología se emplea para la obtención de anticuerpos. En toxi-



Oveja *ovis aries*

cología, en la evaluación de la toxicidad intramuscular y ocular. Ha sido muy utilizado en estudios de reproducción (anticonceptivos) y embriología (su uso más conocido fue el poner en evidencia el efecto de la talidomida). También ha sido empleado en estudios farmacológicos diversos, incluyendo órganos aislados, investigación cardiovascular, siendo uno de los modelos para el estudio de la ateromatosis, y en cosmética ya, por fin, prohibido como reactivo biológico.



Conejo *Oryctolagus cuniculus*

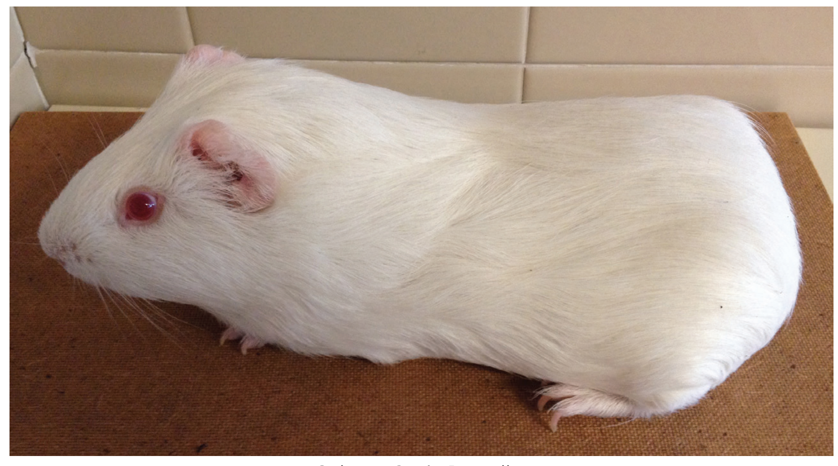
En cuanto a la rata, su gran utilidad deriva de su disponibilidad, de la facilidad de manejo y mantenimiento y de su tamaño y peso, que favorecen la obtención de lotes homogéneos de animales de una talla aceptable. En toxicología es muy utilizada en ensayos de administración única o reiterada, en embriotoxicidad, toxicidad neonatal, teratogenicidad, mutagénesis y poder cancerígeno. En farmacología es empleada en la evaluación de todo tipo de medicamentos, tanto en el animal vivo como utilizando órganos aislados. También es muy utilizada en medicina comparada, como modelo de todo tipo de enfermedades, especialmente las inducidas quirúrgica o medicamentosamente, o también con el empleo de cepas mutantes. Es el animal apropiado por excelencia para la investigación microquirúrgica, habiendo sido muy empleada en la puesta a punto de procedimientos de trasplante. La geriatría ha aprovechado su longevidad (2-3 años) para estudios a lo largo de toda una vida.



Rata *Rattus norvegicus*

Otros animales de laboratorio que se han utilizado y que se pueden emplear experimentalmente en nuestro servicio según se requieran son:

El cobaya *(Cavia porcellus)*, roedor que fue utilizado con fines experimentales por primera vez en 1780 (Lavoisier lo empleó para medir la producción de calor) aunque su introducción como animal de laboratorio se inició en el siglo XIX. El principal uso del cobaya es la producción y control de sueros, vacunas y otros productos



Cobaya *Cavia Porcellus*

biológicos. En estudios inmunológicos se ha usado profusamente por la facilidad para ser sensibilizado y por la accesibilidad y fácil eliminación del timo, de localización cervical. Debido a la alta susceptibilidad a determinadas infecciones, el cobaya es muy útil en diversas patologías experimentales virales, bacterianas y parasitarias. En la investigación auditiva se ha utilizado el cobaya por la favorable anatomía de su oído medio. Otro importante uso del cobaya se encuentra en los estudios dietéticos sobre la vitamina C, ácido fólico, tiamina y algunos aminoácidos.

El ratón *(Mus musculus)* es el animal de laboratorio más usado. Prácticamente todos los campos del conocimiento se han visto beneficiados por la participación del ratón. En el campo de la toxicología se ha empleado para ensayos de dosis única o reiterada, a corto o largo plazo, para mutagénesis y carcinogénesis. En la inmunología se emplea para la obtención de anticuerpos monoclonales (especialmente el BALB/c), como modelo de deficiencia («nude») y para ensayos de histocompatibilidad y respuesta frente a los trasplantes. En oncología son muy utilizados, aprovechándose su susceptibilidad frente a los tumores. En medicina comparada se emplean tanto los mutantes (con una enfermedad ya establecida) como los no mutantes (para la inducción de enfermedades). En geriatría es útil por su escasa longevidad.

El hámster se caracteriza por tener incisivos de crecimiento continuo y abazones (sacos o bolsas a ambos lados de la mandíbula), que sirven para el almacenamiento y transporte de los alimentos. Estos animales son utilizados tanto como animales de compañía como en experimentación. En ambos casos, el más popular es el hámster dorado, también conocido como hámster sirio por proceder de una camada capturada en Alepo (Siria). Han sido utilizados en el estudio de la caries dental, en investigaciones nutricionales, en teratología y en investigaciones citogenéticas. En medicina comparada se usan algunas cepas por presentar una elevada incidencia de diabetes.

El jerbo *(Meriones unguiculatus)* es un pequeño roedor de la familia de los cricetos cuyo hábitat natural son diversas regiones desérticas del noroeste de China y Mongolia. Los principales usos en experimentación incluyen los estudios de las radiaciones, el metabolismo lipídico y la arteriosclerosis, el equilibrio hídrico, la regulación térmica y la epilepsia (el jerbo sufre crisis epileptiformes espontáneas de las que se recupera rápidamente, no mostrando secuelas aparente). Asimismo, se trata de una especie que ha demostrado su utilidad como hospedador de diversos tipos de microorganismos y parásitos.

Cirugía

Esta sección, que se ocupa de la preparación de los todos procedimientos macro y micro quirúrgicos, tanto docentes como de investigación; realiza la anestesia, reanimación posoperatoria y seguimiento de animales intervenidos. Para llevar a efecto estas misiones cuenta con: un oficial veterinario diplomado en Cirugía (CVE), jefe de la sección, un suboficial EQSUB (VAV) y un auxiliar de clínica.

En lo referente a medios físicos, cuenta con:

1 Antequirófano (sala de anestesia y recuperación)

1 Sala de esterilización de instrumental quirúrgico

2 Quirófanos (La asepsia es controlada mediante presión positiva de aire en el interior)

1 Sala de microcirugía

1 Sala de radiodiagnóstico y ultrasonografía

1 Sala de necropsias

2 Salas de reconocimiento y curas



Quirófano experimental

El auge de la cirugía experimental ha hecho posible, en gran parte, el desarrollo científico de la cirugía contemporánea. Actualmente, el planteamiento de cualquier línea de investigación implica la formación de equipos multidisciplinares. En este sentido, la actividad y colaboración directa del veterinario en el diseño de modelos experimentales de base quirúrgica constituye un eslabón fundamental de la cadena investigadora, ya que siendo los animales los que representan el modelo en la investigación quirúrgica experimental, la intervención de este profesional es esencial. Además, de unos años a esta parte, el veterinario también ha adquirido protagonismo en el desarrollo de las investigaciones propias, por lo que, ha conseguido ocupar todos los campos posibles dentro de la actividad de la cirugía experimental.

Mientras no se disponga otros recursos y los resultados sigan siendo de una tan impagable ayuda a la humanidad estará justificada, en cierta medida, la utilización de animales para la experimentación, siempre y cuando la metodología se adapte a lo estipulado en la legislación vigente (RD. 1201/2005) y a las normas científicas en cuanto a criterios de reducción, refinamiento y reemplazo.



Sala de microcirugía

Laboratorio

Al frente del mismo hay un oficial veterinario diplomado en Microbiología, Higiene y Sanidad Ambiental (MSA) auxiliado por un suboficial EQSUB/VAV. El laboratorio responde a las directrices

estipuladas en el RD. 1201/2005 de 10 de octubre ya citado anteriormente, en sus vertientes químicas, bioquímicas, parasitológicas, histológicas, hematológicas, serológicas, genéticas, toxicológicas, y en cuanto al resto de análisis clínicos y pruebas diagnósticas necesarias para el control y seguimiento tanto de los animales estabulados como de los animales objeto de reproducción, cría, investigación y experimentación. Para llevar a efecto lo expuesto, el laboratorio cuenta con material fungible y no fungible, instrumental y medios semiotécnicos tales como:

- Autoclave
- Estufas de cultivo
- Centrífugas
- Analizadores hematológicos
- Analizadores bioquímicos espectrofotométricos de química líquida
- Microscopios
- Fibroendoscopios de diferentes tamaños
- Aparatos de Rx fijo y portátil
- Ecógrafos con doble sonda multifrecuencia
- Frigoríficos y diverso mobiliario.



Esta sección se encarga de la preparación de todos los procedimientos biomédicos. Además, controla la higiene (limpieza, desinfección, desinsectación y desrodentización) profilaxis (vacunaciones y desparasitaciones periódicas), realiza la analítica, el diagnóstico por

imagen (fibroendoscópico, radiológico y ultrasónico), la anatomía patológica y la conservación de muestras. Cuenta con el apoyo inestimable del Servicio de Microbiología y Análisis Clínicos del Centro Militar de Veterinaria.

Bibliografía

Brandau Ballnet D. *Aportaciones de Las Ciencias Veterinarias a la Investigación sobre transplantes de Órganos*. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Ciencias Veterinarias. Madrid, 1994.

Carbonell Antoli C. *Cirugía y Sociedad*. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Doctores. Madrid, 1996.

Dargallo Reventos J. «Etapas de la Cirugía». En: *Historia de la Cirugía.* PPU. Barcelona, 1989.

De Juan Alconero B. *Medicina y Cirugía Experimental en las Fuerzas Armadas*. Escuela Militar de Sanidad. Memoria. Madrid, 1993.

Del Campo Sánchez A. *Hospital Militar Central «Gómez Ulla»*. Monografía Beecham n.º 50. Ene Publicidad S. A. Madrid, 1991.

García Alonso C. *Cirugía Veterinaria*. Ed. Biosca. Madrid, 1941.

Información Veterinaria. *Monumento al perro. Hospital Militar «Gómez Ulla».* Revista del Consejo General de Colegios Veterinarios de España n.º 94. Octubre. Madrid, 1989.

Ministerio de Defensa. *«Gómez Ulla» Hospital Militar Central. Cien años de Historia 1896-1996*. Secretaría General Técnica, D. L. Madrid, 1996.

Moratinos Palomero P. y otros. *Pequeña historia de una gran ilusión. El Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Militar Central «Gómez Ulla»*. Medicina Militar. Vol. 43. n.º 6. Madrid, 1987.

Pérez García J. M. *La Cirugía Veterinaria en las Fuerzas Armadas*. Memoria. Escuela Militar de Sanidad. Madrid, 1995.

Saiz Moreno L. y otros. *Animales de Laboratorio*. I.N.I.A. Madrid, 1983.

Zúñiga J. M. *Ciencia y Tecnología en Protección y Experimentación Animal*. Ed. McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A.U., 2001.

CAPÍTULO 9. DISEÑO DE PROCEDIMIENTOS DE INVESTIGACIÓN

DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN

La elección del diseño de investigación más adecuado para conseguir dar respuesta a la pregunta de investigación planteada implica la adopción de una serie de decisiones. Sin duda, la más importante es si el investigador se mantendrá al margen de los hechos acontecidos sobre los individuos participantes en un estudio –**estudios observacionales–**; o si, por el contrario, se valorarán los efectos futuros de una intervención del presente **–estudios experimentales–**.

En el caso de que el objetivo se centre sobre un estudio observacional, habrá que decidir si se realizarán medidas en un único momento **–estudios transversales–**, o bien a lo largo de un periodo de tiempo **estudios longitudinales–**. Finalmente, en el caso de estos últimos, se habrá de determinar si el estudio se centrará de forma exclusiva en hechos pasados, valorando en el presente una exposición antigua **–estudios retrospectivos–**; o si por el contrario, se estimará el efecto futuro de una exposición del presente **–estudios prospectivos–**.

Cada tipo de pregunta a investigar debe llevar aparejado el diseño más adecuado por su eficacia para obtener una respuesta satisfactoria.

Es habitual la realización de estudios experimentales para dar respuesta a las dudas planteadas, cuando se podría haber respondido de forma satisfactoria, frecuentemente con un coste menor, mediante el uso de estudios observacionales.

La secuencia más correcta para acometer un estudio de investigación sería iniciarlo con la realización de estudios observacionales descriptivos. Con ello se exploraría el terreno, describiendo las características de la población a estudio, distribución de enfermedades, detectando posibles relaciones,...; posteriormente, se realizarían estudios analíticos observacionales en los que se estudiarían asociaciones para descubrir relaciones causa-efecto; y finalmente, si fuese necesario, se realizaría un experimento para establecer el efecto de una determinada intervención. Estos últimos ocuparían el lugar más

tardío dentro de dicha secuencia por ser más caro, difícil de realizar y con una respuesta más concreta.

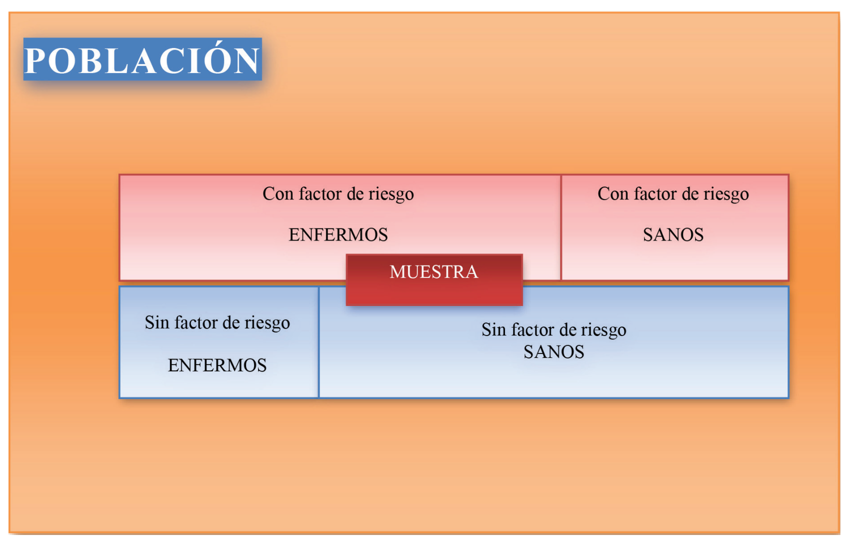
A continuación se recogen las definiciones y características más destacadas de los diseños de investigación más destacados.

Estudios observacionales

I. Estudios transversales

Todas las mediciones se realizan en un solo momento. No se establece ningún periodo de seguimiento.

Objetivos: describir variables y sus patrones de distribución. Proporcionan información sobre aspectos como las prevalencias de distintas categorías de una variable, la media aritmética o mediana de una variable cuantitativa... En definitiva, su objetivo principal es definir las características principales de una población. También pueden utilizarse para examinar asociaciones aunque sin capacidad predictora de las variables. No se pueden emplear este tipo de estudios para establecer relaciones de causalidad.



Diseño de estudios transversales

Ventajas: no hay que esperar para valorar la presencia de un suceso determinado –p.ej., la prevalencia de individuos enfermos–. Son rápidos y económicos y no existe un problema de pérdidas durante el estudio ya que no existe el tiempo de observación. La medición

es puntual. Los resultados aportan información del grupo estudiado sobre sus características clínicas, demográficas, etc.

Inconvenientes: dificultad para establecer relaciones causales a partir de los datos recogidos en un marco temporal transversal. No son útiles para eventos raros o infrecuentes –p. ej., estudio transversal sobre cáncer de estómago en varones de 50 a 60 años. Serían necesarios 10.000 individuos para detectar 1 caso–. Son estudios susceptibles al sesgo de prevalencia/incidencia –sesgo de casos antiguos/casos nuevos–, por el que el efecto de un factor de riesgo sobre la duración de p. ej., la enfermedad puede confundirse con el riesgo de aparición de ésta.

Análisis de los estudios transversales: prevalencia y razón de prevalencia (RP). Para valorar el efecto de una exposición –variable independiente- sobre una variable desenlace –variable dependiente– se emplea el estadístico razón de prevalencia (RP); y para determinar la precisión se emplea el intervalo de confianza del 95% de la RP (IC 95% RP) (ver en *Metodología Estadística para la Investigación en Ciencias de la Salud,* el apartado: Relación entre variables categóricas: prueba de χ^2).

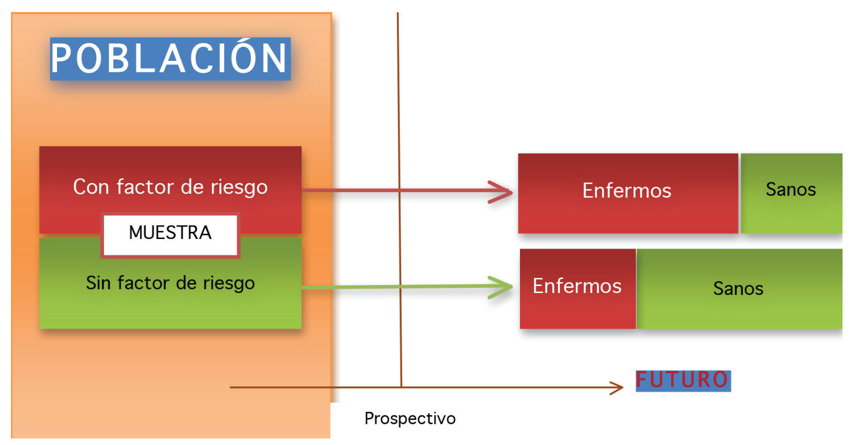
A veces se emplean estudios transversales seriados para observar en distintos momentos el «comportamiento» de una población. Con ello se pretende hacer inferencias sobre la evolución temporal del evento a estudio.

II. Estudios de cohortes

En estos estudios se efectúa el seguimiento de grupos de individuos a lo largo del tiempo.

Objetivos: describir la incidencia de efectos a medida que pasa el tiempo de estudio y analizar la asociación entre dichos efectos y factores de riesgo. Lo más habitual es que este tipo de estudio se realice de forma prospectiva, es decir, una vez pasado el tiempo del estudio se analice el efecto de una exposición.

En investigación clínica, cohorte se refiere a un grupo de individuos que se siguen a lo largo del periodo de estudio. El investigador, al iniciarlo, selecciona una muestra que no manifieste todavía el desenlace de interés y la divide en función de estar o no expuesta al factor de riesgo cuyo efecto se pretende evaluar. Pasado el periodo de tiempo establecido verificará cuantos de los expuestos y no expuestos manifiestan el desenlace. Se pueden cuantificar pues las incidencias de desenlaces de ambos grupos.



Diseño de estudios de cohortes prospectivo

Es importante destacar la necesidad de que todos los individuos seleccionados para participar en un estudio de cohortes han de ser susceptibles de «padecer» el evento de estudio. Asimismo sería deseable que la selección de los participantes se realizara al azar, aunque este extremo no es imprescindible y a menudo difícil de conseguir.

Ventajas: es una estrategia potente para definir la incidencia de un determinado evento. Al establecer de forma inequívoca que los factores de exposición preceden temporalmente a los efectos estudiados –no manifestados al inicio del estudio– se refuerza la idea de que el factor pueda ser la causa de los mismos. Este tipo de diseño resulta más eficiente a medida que los desenlaces son más habituales.

Inconvenientes: método caro y con una baja eficiencia para el estudio de factores de riesgo para la aparición de un determinado evento, no siendo un método válido para sucesos con una baja incidencia. En estos últimos casos serían necesarios largos periodos de tiempo para detectar suficientes desenlaces que permitiesen obtener resultados válidos. Otro punto débil destacable es la aparición de asociaciones causales equívocas debidas a los efectos de **variables de confusión**, variable asociada simultáneamente a la variable exposición y a la de efecto, p. ej.: la presencia de ventilación forzada en una granja de animales en la relación: hacinamiento y la aparición de enfermedades respiratorias. La aglomeración de animales es la responsable de la necesidad de ventilación forzada y la que favorece la presencia de enfermedades respiratorias. También se puede considerar una

debilidad de este tipo de estudios el seguimiento incompleto de los individuos: las pérdidas.

Dentro de los estudios de cohortes existe una variante que son los de **cohortes retrospectivos**. Básicamente son iguales que los de **cohortes prospectivos** pero tanto las exposiciones como los efectos se recogen de informaciones del pasado. Son estudios más económicos y requieren menos tiempo ya que el periodo de seguimiento ya ha finalizado al iniciar el estudio. El punto más débil se centra en que el investigador no posee el control sobre la naturaleza y calidad de las medidas realizadas. También se incrementa el riesgo de la presencia de factores de confusión no controlados.

Análisis de los estudios de cohortes: incidencia y riesgo relativo (RR). Para valorar el efecto de una exposición –variable independiente o predictora– sobre una variable desenlace –variable dependiente– se emplea el estadístico riesgo relativo (RR); y para determinar la precisión se emplea el intervalo de confianza del 95% del RR (IC95% RR) (ver en *Metodología Estadística para la Investigación en Ciencias de la Salud,* el apartado: Relación entre variables categóricas: prueba de χ^2).

III. Estudios de casos y controles

Objetivo: estudiar si una exposición en el pasado desencadenó de un efecto manifestado en el presente.

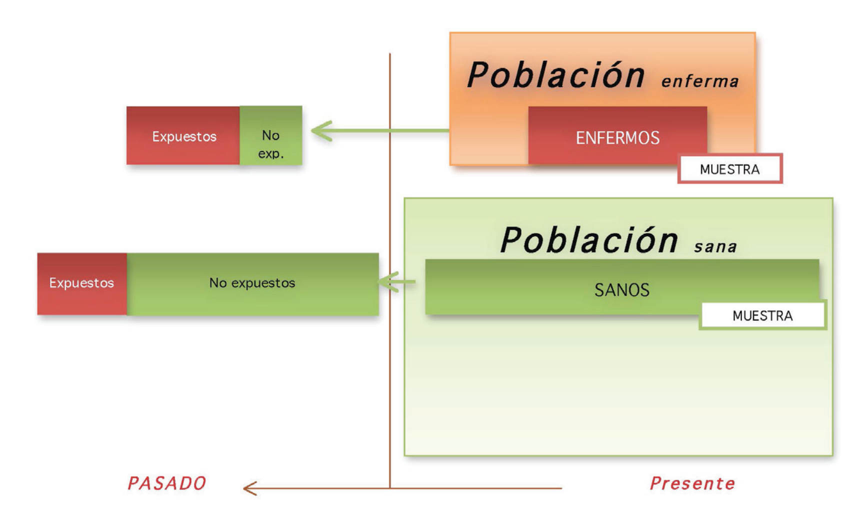
El primer paso a realizar en los estudios de casos y controles es definir los criterios de los individuos que presentan el evento, generalmente la enfermedad, y que constituirán los denominados casos; seguidamente se fijarán las condiciones de los que no manifiesten dicho suceso, los controles.

Para conseguir en este tipo de estudios una potencia estadística suficiente es necesario que el número de controles supere en 3 o 4 veces el número de casos. Una relación superior no aportaría una mayor fuerza estadística.

Posteriormente, de forma retrospectiva –p.e., acudiendo a la información aportada en la historia clínica– se estudiaría si una exposición previa podría o no explicar el efecto estudiado.

Diseño de estudios caso-control

Ventajas: se consigue una gran cantidad de información con un tamaño muestral relativamente pequeño. Se pueden analizar mu-



Diseño de estudios caso-control

chas variables predictoras. Son estudios mucho más eficientes que los restantes diseños, incluidos los experimentales, para investigar enfermedades raras o con un periodo de latencia muy largo entre exposición y desenlace. Muchas veces son la única opción posible.

Inconvenientes: la información disponible sobre la incidencia o prevalencia del evento estudiado es muy limitada. Este tipo de estudios, a diferencia de los transversales o de cohortes, solo permiten estudiar un desenlace, una variable dependiente. Pero el mayor inconveniente es ser estudios muy expuestos a sesgos debidos: al muestreo de casos y controles por separado; y al carácter retrospectivo de la medición de variables predictoras.

Análisis de los estudios de caso-control: odds ratio (OR). En este tipo de estudios no se pueden aportar estimaciones de la prevalencia o de la incidencia del suceso. El porcentaje de individuos con el suceso de interés es seleccionado por el investigador y viene determinado por el número de casos y controles incluidos en la muestra y no por su frecuencia en la población. Estos estudios aportan información descriptiva sobre las características de los casos y, lo que es más importante, valoran la fuerza de la asociación entre la variable exposición y la presencia o ausencia de efecto –p. ej., enfermedad-. Esta estimación se presenta en forma de riesgo relativo indirecto o razón de odds. Este valor de la OR se aproxima al RR si la prevalencia de la enfermedad es baja. En el caso contra-

rio –prevalencia elevada de la enfermedad en la población- la OR sobreestimaría el riesgo.

Así pues, para valorar el efecto de la exposición –variable independiente o predictora determinada en el pasado- sobre una variable desenlace –variable dependiente- se emplea el estadístico odds ratio (OR); y para determinar la precisión se emplea el intervalo de confianza del 95% de la OR (IC95% OR) (ver en *Metodología Estadística para la Investigación en Ciencias de la Salud,* el apartado: Relación entre variables categóricas: prueba de χ^2).

IV. Estudios de pruebas diagnósticas

Objetivo: evaluar la utilidad clínica de una prueba diagnóstica.

La estructura de este tipo de estudios es muy similar a la de otros estudios observacionales. Poseen una variable predictora –el resultado de la prueba– y otra variable desenlace o efecto –presencia o ausencia de enfermedad–. Representando en una tabla de contingencia este tipo de estudio:

		Enfermedad (Patrón de oro)	
		Sí	No
Prueba diagnóstica	Positiva	a	b
	Negativa	c	d

- **a** y **d**: casos diagnosticados de forma correcta, enfermos o verdaderos positivos (VP) y sanos o verdaderos negativos (VN), respectivamente.
- **b**: falsos diagnósticos positivos.(FP)
- **c**: falsos diagnósticos negativos. (FN)

La prueba diagnóstica a testar se enfrenta a otra prueba, o conjunto de pruebas –patrón de oro o *gold standard*– cuyo resultado siempre es positivo en los individuos que padecen la enfermedad, y negativo en los que no la presentan.

En los otros estudios observacionales el objetivo es estudiar si existe asociación entre una exposición y un desenlace. Sin embargo en los de pruebas diagnósticas conocer si existe relación entre lo diagnosticado por la prueba y la realidad no es suficiente, sino determinar el grado con que una prueba es capaz de distinguir entre los individuos que presentan la enfermedad y los que no.

Sensibilidad y especificidad. Valores predictivos

Son los conceptos más empleados para evaluar una prueba diagnóstica.

La sensibilidad se define como la «proporción de individuos enfermos que presentan un resultado positivo con la prueba». Determina la capacidad de la prueba para identificar a los enfermos.

La especificidad se define como la «proporción de individuos sin la enfermedad con resultado negativo de la prueba». Valora la capacidad de la prueba para identificar a los que no tienen la enfermedad.

Otros cálculos importantes en este tipo de estudios son: el valor predictivo positivo (VPP) o probabilidad de que un sujeto diagnosticado positivo con la prueba lo sea realmente; y valor predictivo negativo (VPN) o probabilidad de que un resultado negativo de la prueba realmente lo sea.

(Ver en *Metodología Estadística para la Investigación en Ciencias de la Salud,* el apartado: Pruebas diagnósticas. Curva ROC).

Estudios experimentales

Estos estudios son semejantes a los de cohortes salvo que en los experimentales el investigador manipula la variable independiente o predictora y observa el efecto sobre una variable dependiente o desenlace. El investigador interviene activamente en el estudio, principal diferencia con un estudio observacional de cohortes.

Objetivo: examinar la relación entre al menos una variable predictora –tipo de intervención– y el desenlace en un grupo de sujetos.

La principal ventaja de los estudios experimentales frente a los observacionales en la fuerza de la inferencia de causalidad que ofrecen los primeros.

Es el mejor modelo para controlar la influencia de variables de confusión –variables ajenas al estudio y que están relacionadas simultáneamente con la variable independiente o predictora y con la variable dependiente o desenlace–.

Ejemplo: el consumo de tabaco es un factor de confusión en el estudio de la relación consumo de café e infarto de miocardio (IM), por estar relacionado con el consumo de café y es una causa de IM.

Como se ha indicado en los diseños precedentes, este tipo de estudios están reservados a preguntas a investigar relativamente maduras para las cuales los estudios observacionales hayan revelado ya las características descriptivas básicas –qué, quién, dónde, cuándo–, la etiología sugerida –por qué– y hayan enfocado el tema desde el punto de vista clínico, salud pública…

Ventajas: una mayor fuerza a la inferencia de causalidad. Se pueden considerar como los más idóneos para demostrar la eficacia de tratamientos. Se controlan bastante bien el efecto de posibles variables de confusión.

Inconvenientes: generalmente requieren un mayor aporte económico que los estudios observacionales. Es más complicado obtener el tamaño muestral adecuado que en los estudios observacionales. Requieren la autorización de un comité ético de bienestar animal (CEBA), si se realizan con animales de experimentación; o un Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC), si se realiza con personas, en cuyo caso es imprescindible la aceptación de las mismas con la firma de un consentimiento informado.

Tipos:

- Entre grupos: comparación de los desenlaces observados entre dos o más grupos de sujetos que reciben diferentes intervenciones. También se les denomina diseño con grupos independientes o no apareados. Son los más utilizados en investigación clínica y entre ellos está el denominado ensayo aleatorizado y controlado clásico.

- Intragrupos: se comparan los desenlaces de un mismo grupo antes y después de realizar la intervención. También se les denomina diseño con grupos dependientes o apareados.

La principal fortaleza del efecto causal de los estudios experimentales se centra en la selección al azar de los participantes del estudio, así como la asignación aleatoria al grupo de intervención. En el caso de que no se pudiera emplear el azar, el estudio experimental se denominaría cuasiexperimental o pseudoexperimental.

Los estudios experimentales, en función de las unidades de estudio empleadas, se clasifican en: ensayos clínicos, pruebas de campo y ensayos de intervención comunitaria. Los ensayos clínicos son los estudios experimentales que aportan mayores garantías de confianza en sus resultados. El investigador controla prácticamente «todo»,



Diseño de estudios experimentales

mientras que los dos últimos solo se controla la intervención y se emplean, fundamentalmente, en el campo de la medicina preventiva.

Ensayo Clínico

El diseño de un ensayo clínico se realiza en varios pasos: la selección de los participantes en el estudio con una serie de determinaciones previas, la asignación al azar de los mismos a los grupos de intervención y finalmente la medición ciega de los desenlaces y comparación entre los grupos de tratamiento.

1. Selección de los participantes en un estudio: ¿Tipo de participantes en el estudio? ¿Cómo reclutarlos?

   – Lo primero sería definir los criterios de inclusión y exclusión adecuados a la pregunta de investigación. Criterios de inclusión amplios implicarán mayor facilidad en obtener los individuos participantes en el estudio y los hallazgos se podrán generalizar mejor. No es una buena práctica incluir una combinación de sujetos con comportamientos *a priori* cualitativamente diferentes –p.ej., estudio para la prevención de cardiopatías incluyendo a individuos con un límite superior de edad de 60 años. Los ancianos podrían tener ya una aterosclerosis extensa de las coronarias, impidiendo la acción de las medidas de prevención–. Es una práctica correcta excluir a sujetos que manifiesten, respecto de otros, unos comportamientos diferentes respecto a la variable desenlace a estudio.

Si el evento es de baja incidencia, los sujetos deben ser seleccionados en poblaciones con una mayor frecuencia del mismo.

Otro criterio importante de exclusión sería excluir a potenciales participantes que puedan presentar contraindicaciones para la intervención a estudio –p.ej., asmáticos en estudios de tratamientos hipotensores con beta bloqueantes-.

– Diseñar el muestreo y el tamaño muestral. Son muy frecuentes los estudios experimentales con escasa o nula capacidad de inferencia causal dado el pequeño tamaño muestral empleado. Tanto el tamaño como la técnica de muestreo, son dos de las partes más importantes del proyecto de investigación. Es por ello que se han elaborado capítulos a parte en los que se aportan los conocimientos mínimos.

2. Medida de las variables en situación basal. Aunque la aleatorización es una garantía de control de la confusión hay una serie de medidas que se deben adoptar:

   – La caracterización de la muestra seleccionada. Lo primero es realizar la identificación de cada participante en el estudio. En el caso de que se realice con personas se ha de garantizar escrupulosamente lo establecido en la normativa vigente sobre la protección de datos. Antes de aleatorizar a los grupos de tratamiento es necesario describir las características demográficas y clínicas de la muestra para comprobar si es representativa de la población diana a la que van a extrapolarse los futuros resultados. Estas medidas tienen también como objetivo el verificar la similitud basal de los grupos tras la asignación aleatoria a los tratamientos. De acuerdo con esto, la primera tabla que ha de aparecer en un estudio es la que recoja las características basales de los participantes en un estudio. Con ello ha de manifestarse que las diferencias obtenidas en los grupos de tratamiento no exceden de las esperadas a causa del azar. En caso contrario se evidenciaría un error al efectuar la aleatorización.

   – La medida de la variable desenlace. Hay que verificar que el desenlace esperado por la intervención del investigador no se manifiesta antes de realizar el estudio. Esto tiene especial interés en variables dicotómicas.

Cuando las variables sean cuantitativas, puede ser interesante el valorar el efecto de cada individuo por la diferencia en su situación basal y final –p. ej., si se quiere valorar el efecto hipotensor de un fármaco A respecto de otro B: comparar la media de las diferencias de tensión arterial antes y después del tratamiento de cada paciente tratado con A, con la media de las diferencias antes y después del tratamiento B de cada paciente-. Desde el punto de vista estadístico, aumentaría más la potencia con esta práctica que limitarse a comparar por ejemplo la media total de la variable a estudio con cada uno de las intervenciones. Con ello se controlarían las diferencias de los individuos en situación basal.

– La medición de varias variables predictoras. Es muy interesante realizar una medición basal de aquellas variables predictoras capaces de afectar al desenlace. Esto permitirá ajustar estadísticamente mejor los resultados así como ofertar al investigador a realizar estudios secundarios.

3. Aleatorización de los participantes en un estudio. La asignación al azar a los grupos de intervención es la base para examinar la significación estadística de las diferencias entre los efectos medidos en estos grupos. Garantiza la distribución compensada entre los grupos de estudio de aquellas variables que pudieran actuar como confundidoras –p. ej., sexo, edad, peso, talla,...-. Es lo que permite obtener grupos balanceados en cuanto a características de cada sujeto participante en el estudio, tanto del grupo control como del de intervención. Es primordial establecer un correcto procedimiento de asignación al azar. Para ello se usan principalmente dos sistemas:

   – las tablas de números aleatorios: método manual actualmente poco utilizado.

   – las aplicaciones informáticas *ad hoc.* Existen muchas en el mercado. Unas son de pago y otras gratuitas de libre difusión. Entre las últimas hay dos muy recomendables: **Epidat**[1] –Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Galicia y Área de Análisis de Salud y Sistemas de Información de Salud de la Organización Panamericana de la Salud– y **Granmo**[2] –Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona–.

[1] http://www.sergas.es/EPIWB/SolicitudeEpidat.aspx?IdPaxina=62715&idv=1&lng=es
[2] http://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/

4. Intervención. En los estudios experimentales el investigador valora los efectos producidos en grupos de participantes con diferentes intervenciones. Siempre hay al menos un grupo experimental –sobre el que se realiza la intervención– y un grupo control –no recibe el tratamiento, recibe un tratamiento de referencia o estándar, o recibe un tratamiento sin principio activo, placebo–. A la hora de realizar las intervenciones hay que tener en cuenta varios aspectos:

   – Empleo de técnicas de enmascaramiento: el investigador debe garantizar que ni los individuos a estudio, ni los que evalúen la presencia de efectos en ellos, ni los que procesen los datos, tengas conocimiento de la asignación a los grupos de estudio. Cuándo el participante y el investigador/evaluador desconocen la pertenencia a los grupos de estudio se denomina el enmascaramiento a doble ciego, y a triple ciego si también lo desconoce el que procesa los resultados, habitualmente un estadístico. Cuando el estudio se realiza con animales se considera el estudio a doble ciego si en vez de los participantes –animales– es el granjero/cuidador el que desconoce el grupo de tratamiento. Se consideran piedras angulares de un ensayo clínico tanto la aleatorización como el enmascaramiento. A veces el enmascaramiento es imposible ante determinadas acciones como las intervenciones quirúrgicas y la psicoterapia. En estos casos es importante decidir si vale la pena realizar el experimento sin aleatorización a los grupos de estudio, si serían o no fiables los resultados. Si sería posible recurrir a estudios de cohortes o de casos control para dar respuesta a los mismos objetivos.

   – Elección del tratamiento: Hay que elegir una intervención con capacidad para generalizar los hallazgos que produzca por ser relevante para la práctica habitual, en este caso, sanitaria. Solo se debe recurrir a los ensayos clínicos cuando exista una alta probabilidad de alcanzar una respuesta concluyente a la pregunta a la que se pretende dar respuesta.

   – Elección del grupo de comparación: un grupo de control ideal no recibe tratamiento activo –placebo– y lo hace de forma enmascarada, ciega.

   – Asegurar el cumplimiento: es imprescindible asegurar el cumplimiento íntegro de la intervención incluyendo la adhesión completa al protocolo de dicha actuación.

5. Valoración de los desenlaces. a la hora de medir los efectos de la intervención hay que tener en cuenta varias consideraciones:

   - Si lo que se está midiendo da respuesta, o no, a la pregunta de investigación planteada.
   - Las características estadísticas de las medidas. Si se están realizando las mediciones con la suficiente precisión y potencia estadística; si la muestra ha sido adecuada; si las características de las variables –cuantitativas/categóricas– eran las necesarias; o si los errores de medida son asumibles.
   - Si son suficientes las variables desenlace empleadas.
   - Asegurarse de que se han medido los desenlaces sin tener en cuenta los grupos de estudio. Mediciones enmascaradas.
   - Importancia de alcanzar el seguimiento máximo de los sujetos integrantes del estudio. Controlar los abandonos del estudio.

6. Análisis de los resultados. A la hora de procesar los resultados es imprescindible el uso de una herramienta matemática: la estadística. Bien aplicada, garantiza la fiabilidad de los resultados. Permite valorar el efecto de la intervención en la muestra y, asumiendo unos errores –que también cuantifica–, su extrapolación a la población de la que procede.

MUESTREO

Debido al gran número de elementos que generalmente componen una población, trabajar con toda ella resulta imposible. Por ello se selecciona un grupo reducido procedentes de la población total, la muestra, y es en ella donde se miden las variables.

Es necesario que la muestra sea representativa de la población. Para ello se puede recurrir a la denominada selección aleatoria.

- Individuo: son los elementos que llevan la información del fenómeno estudiado. Es cada elemento que, extraído de la población objeto de estudio, compone la muestra.
- Población diana: conjunto de todos los elementos -personas, objetos, animales, etc.- a los que se dirige el estudio y que llevan la información del fenómeno estudiado.

– Población de muestreo o accesible: subconjunto de la población diana que cumple con los requisitos para formar parte de la muestra, aunque no todos sus elementos formarán parte de esta.

– Muestra: subconjunto mínimo de elementos seleccionado de la población de muestreo necesario para poder realizar el estudio o experimento, de manera que las conclusiones extraídas del mismo sean válidas estadísticamente para toda la población diana.

Antes de extrapolar los resultados obtenidos en la muestra a la población general, ha de tenerse en cuenta que esta puede verse afectada por dos tipos de errores:

– Aleatorio: debido exclusivamente al azar. Se pueden alcanzar resultados en cualquier sentido. Unas veces obtenemos valores muy elevados y otras muy pequeños. Para subsanarlo hay que aumentar el tamaño muestral lo que hace disminuir la probabilidad de un resultado erróneo.

– Sistemático: es el error debido a un sesgo -fuentes de variación que distorsionan los resultados del estudio en una dirección-. Solo puede controlarse mediante el diseño correcto del estudio. No se reduce por el aumento del tamaño muestral. Atendiendo al tipo de sesgo se subdivide en:

a) Sesgo de clasificación: clasificación equivocada de los individuos –p. ej., enfermos clasificados como sanos–.

b) Sesgo de información: muy frecuente en encuestas. Cuando el encuestador «favorece o induce» una determinada respuesta en el encuestado; cuando la pregunta se refiere a sucesos pasados que no recuerdan por igual todos los encuestados –en este caso también se llama sesgo de memoria–.

c) Sesgo de confusión: suele ser el más frecuente. Es estimar de forma equivocada el efecto de una variable sobre otra por desconocer otro/s factor/es asociado/s –variable o factor confusor: p. ej., el sexo, o grupos de edad...–. Para subsanar este error se realizaría el estudio en función de la variable confusora –p. ej., para machos/varones y hembras/mujeres, por separado–.

Tipos de muestreo

Hay dos grandes grupos de técnicas para seleccionar a los individuos de una muestra: las técnicas de muestreo aleatorio

o probabilístico y las técnicas de muestreo no aleatorio o no probabilístico.

Las técnicas de muestreo aleatorio o probabilístico eligen a los individuos por azar, de manera que cada elemento de la población tiene probabilidades de ser elegido como parte de la muestra. Cuando la probabilidad es la misma para cada individuo de la población, se denomina equiprobabilidad. Es el mejor método para garantizar la representatividad de la muestra, eliminándose la aparición de sesgos.

Las técnicas de muestreo no probabilístico realizan la selección de los elementos a partir de criterios previamente fijados, con lo que pueden presentar sesgos incontrolados y, por consiguiente, problemas de validez.

Muestreo aleatorio

Estos métodos pretenden que todos los individuos tengan probabilidad de ser elegidos a la hora de formar parte de una muestra. Son los únicos capaces de garantizar la representatividad de la muestra extraída, por lo que, son los más recomendables. Existen los siguientes tipos:

- Muestreo aleatorio simple (MAS): con este método se garantiza que todo individuo tiene la misma probabilidad –equiprobabilidad– de ser seleccionado en muestra. Para realizar dicha selección equiprobable se han venido empleando las tablas de números aleatorios. Actualmente se utilizan programas estadísticos con opciones capaces de hacerlo de forma automática –p. ej., programas españoles de libre distribución como Epidat y Granmo–.

- Muestreo aleatorio sistemático: este método agrupa los distintos elementos de la población en conjuntos, tras elegir aleatoriamente un determinado elemento en el primero de los grupos, se selecciona el mismo número de elemento en el resto de conjuntos.

> Ejemplo: De una población de 100 elementos se desea una muestra de 5. Se divide la población total en 5 grupos de 20 elementos. Después, del primer conjunto se selecciona el primero elemento, y se hace lo mismo en todos los demás. Es decir, la muestra se compone de los elementos 1, 21, 41, 61 y 81.

El problema surge cuando la población tiene determinadas cadencias en la aparición de un tipo de elemento.

Ejemplo: Supóngase que cuando una familia entra en una tienda siempre deja pasar primero a los niños; si se eligiese siempre a la primera persona de un grupo que entra en la tienda se estará seleccionando solo niños, es decir, que se provocaría una homogeneidad que no se da en la población.

- Muestreo aleatorio estratificado: consiste en dividir a la población en estratos exclusivos entre sí, es decir, los elementos solo pueden pertenecer a un grupo –p. ej., sexo, clase o grupos de edad–. Una vez definidos estos estratos, se seleccionaría un número de elementos en cada estrato en función de su representatividad en ese estrato en tantos por uno.

[n.º elementos de ese estrato = tamaño total de la muestra (n) x tantos por uno de ese estrato].

Ejemplo: Se desea conocer la fuerza de contracción del cuádriceps en pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC) mediante dinamometría en un sillón isocinético. Se sabe, por la bibliografía, que el comportamiento de las mujeres es distinto al de los varones. Supongamos que la población de enfermos de EPOC tiene una relación varones/mujeres = 1,5 (3 varones por cada 2 mujeres, es decir: 60% varones y 40% mujeres) y tuviéramos que tomar un tamaño muestral de 1.000 enfermos. Seleccionaríamos: 1.000 x 0,6 = 600 varones y 1.000 x 0,4 = 400 mujeres. Así pues, hemos estratificado el muestreo para obtener una muestra representativa de la distribución poblacional de enfermos de EPOC por sexos.

- Muestreo aleatorio por conglomerados: en este método, la muestra la forman varios grupos de elementos que son en sí una unidad. A cada uno de estos grupos se les denomina conglomerados. A diferencia del muestreo por estratos, en los conglomerados, los grupos se forman sin que ninguno tenga más importancia que otro, por lo que no hay porcentajes de representación. –p. ej., áreas de salud de una comunidad autónoma–. Primero, se decide el número de conglomerados que se va a estudiar según el tamaño de la muestra y el número de elementos por conglomerado que se deseen. Después, se seleccionan los conglomerados de forma aleatoria. Tras su estudio, los resultados son extrapolados al total de la población –conglomerados elegidos y no elegidos–.

Ejemplo: Seleccionar pacientes con cáncer de pulmón al azar a partir de una lista de altas de todo un país sería muy complicado. Sería más adecuado, y más económico, elegir una muestra al azar de todos los hospitales tomando luego los casos dentro de cada uno hasta completar el tamaño muestral necesario.

El muestreo aleatorio por conglomerados se denomina **bietápico** cuando se seleccionan al azar: 1.º los conglomerados que van a participar en la muestra; 2.º selección mediante muestreo aleatorio simple de los elementos de cada conglomerado.

Muestreo no probabilístico

En ocasiones, se acude a métodos no aleatorios, dado que los aleatorios resultan demasiado costosos. Sin embargo, tienen una importante limitación, su incapacidad para realizar generalizaciones debido a que no se puede estar seguro de que la muestra sea representativa.

- Muestreo consecutivo: es uno de los más empleados en investigación en ciencias de la salud. Consiste en seleccionar a un determinado número de individuos que cumplan unos criterios establecidos de forma arbitraria, sin emplear el azar –p. ej., los primeros 90 pacientes que acudan a una determinada consulta–. En este tipo de muestreo no todos los pacientes de la población que cumplan los criterios de inclusión tienen probabilidad de ser elegidos.
- Muestreo de intención o a criterio: en este tipo de muestreo se escogen intencionadamente «a dedo» a los individuos, bien por ser los más representativos de la población, bien por asegurarse de que estos están dispuestos a participar en el estudio siguiendo todas las instrucciones que se les especifiquen –p. ej.: se pretende corroborar que unos determinados ejercicios mejoran la recuperación tras una determinada cirugía de rodilla. Para ello seleccionamos a unos pacientes determinados que los van a realizar de forma correcta y continuada–.
- Muestreo de conveniencia: aquí el investigador selecciona intencionadamente a los individuos de la población que van a formar la muestra fundamentalmente por su accesibilidad.

TAMAÑO MUESTRAL

Para su cálculo, hay que tener en cuenta varios factores: El tipo de muestreo que se utiliza; el parámetro que se va a estimar –media

o proporción–; el error muestral admisible y la varianza poblacional, cuando proceda; el nivel de confianza, habitualmente el 95%; y saber si la población, de la que procede la muestra, es «finita» o «infinita».

- Parámetro*:* son las medidas reales de la población.

- Estadístico: es la estimación del parámetro poblacional medido en una muestra de dicha población –estatura media, porcentaje de fumadores, media de ingresos anuales, etc.–. A estas características se les llama estadísticos.

- Error muestral: es la diferencia entre el valor del parámetro poblacional (medida exacta) y el valor estimado por la muestra o estadístico (medida aproximada). Da una idea de la probabilidad con que una estimación basada en una muestra se aleja del valor que se hubiera obtenido por medio del censo completo. Un estadístico será tanto más preciso cuanto más pequeño sea su error.

- Nivel de confianza: es la probabilidad de que la estimación efectuada se ajuste a la realidad, es decir, que el intervalo construido en torno a un estadístico capte el verdadero valor del parámetro. Habitualmente se emplea el intervalo de confianza del 95%.

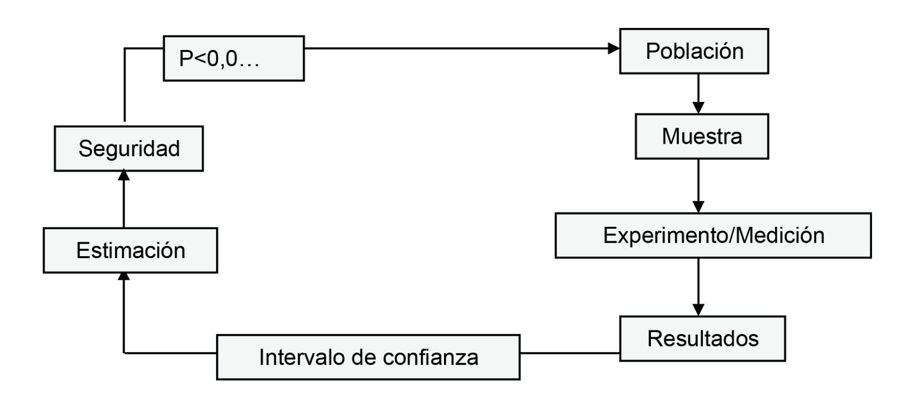
- Varianza poblacional. Cuanto más homogénea es una población, menor es su varianza y más pequeño es el tamaño de la muestra necesario para construir un modelo reducido de la población. Generalmente es un valor desconocido y hay que estimarlo a partir de estudios previos. En los casos en que la población objeto sea pequeña y la muestra necesaria sea casi tan grande como la propia población de referencia, es mejor utilizar la propia población.

Los estudios epidemiológicos deben llevar, en la fase de diseño, la determinación del tamaño muestral necesario para la ejecución del mismo. Si no se hace así, puede suceder que se realice con un número inferior de individuos con lo que no se pueden estimar de forma precisa los parámetros obtenidos, dado que no existen diferencias significativas, cuando en realidad sí existen. También puede ocurrir que se estudien muchos más casos de los necesarios con el coste de tiempo, esfuerzo y económico que esto implica.

Para determinar el tamaño muestral de un estudio, deben considerarse diferentes situaciones:

A) Estudios para determinar parámetros. Consiste en hacer inferencias a poblaciones a partir de una muestra.

B) Estudios para contraste de hipótesis. Consiste en comparar si las medias o las proporciones de las muestras son diferentes.



Elementos de la inferencia estadística

Determinación de los parámetros

Mediante estos estudios se pretende extrapolar a la población general los resultados de la muestra.

Estimación de una proporción:

Para ello hay que conocer:

– El nivel de confianza o seguridad ($1-\alpha$). Este nivel da lugar a un coeficiente ($Z\alpha$). Así pues, el valor de $Z\alpha$ dependerá del nivel de seguridad deseado:

90%, $Z\alpha$= 1,645.

95%, $Z\alpha$= 1,96.

97,5%, $Z\alpha$= 2,24.

99%, $Z\alpha$= 2,576.

– Proporción esperada: según la bibliografía o por estudios «pilotos o preliminares previos». En el caso de desconocer

este dato se empleará una p = 0,5 dando lugar a un tamaño muestral máximo.

– Error aceptado o desplazamiento admitido a ambos lados de la proporción (d).

Para calcular el tamaño muestral de una proporción se empleará la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_\alpha^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Donde:

n: tamaño de la muestra.

$Z_{a:}$ valor de la distribución normal –t de Student– para un nivel de confianza (NC) deseado. Generalmente se utiliza un nivel de confianza del 95% (Z_a = 1,96) .

d: error aceptado o precisión en tantos por uno. Desplazamiento admitido a ambos lados de la proporción esperada.

p: Prevalencia o proporción esperada de una variable en tantos por uno.

q: q = 1 – p

Ejemplo: Se propone conocer la prevalencia de un determinado proceso patológico en una determinada población con una seguridad del 95% y una precisión del 3%. Atendiendo a la bibliografía se sabe que ronda el 47%.

Así pues:

$\mathbf{Z}_\alpha$ =1,96 (ya que la seguridad requerida es del 95%)

p = 0,47% $\quad n = \frac{Z_\alpha^2 \cdot p \cdot q}{d^2} \quad n = \frac{1{,}96^2 \cdot 0{,}47 \cdot 0{,}53}{0{,}03^2} = 1063$

q = 1-p=0,53

d= 0,03%

Si se conoce el tamaño de la población (N), se emplearía la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z_\alpha^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + Z_\alpha^2 \cdot p \cdot q}$$

En el ejemplo anterior, si la población es de 15.000 habitantes el tamaño muestral sería:

$$n = \frac{15000 \cdot 1{,}96^2 \cdot 0{,}47 \cdot 0{,}53}{0{,}03^2 \cdot (15000 - 1) + 1{,}96^2 \cdot 0{,}47 \cdot 0{,}53} = 3660$$

Estimación de una media

Para estimar una media debe conocerse:

- El nivel de confianza o seguridad (1-α). Este nivel da lugar a un coeficiente (Z_α). Así pues, el valor de Z_α dependerá del nivel de seguridad deseado:

  90%, Z_α= 1,645.

  95%, Z_α= 1,96.

  97,5%, Z_α= 2,24.

  99%, Z_α= 2,576.

- Desviación estándar de la media: según la bibliografía o por estudios «pilotos o preliminares previos».
- d: error aceptado o desplazamiento admitido a ambos lados de la media.

Para calcular el tamaño muestral de una media se empleará la siguiente fórmula:

$$n = \left(\frac{Z_\alpha \cdot S}{d}\right)^2$$

Ejemplo: se desea conocer el tiempo de recuperación (días) tras una cirugía artroscópica del hombro con un nivel de confianza del 95% y una precisión de 3 días. Se tiene información, por un estudio piloto o por una revisión bibliográfica, que la desviación estándar es de 17 días.

$$n = \left(\frac{1{,}96 \cdot 17}{3}\right)^2 = 123$$

Si se conoce el tamaño total de la población la fórmula a aplicar sería:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^{2} \cdot S^{2}}{d^{2} \cdot (N-1) + Z_{\alpha}^{2} \cdot S^{2}}$$

Contraste de hipótesis

Son estudios que se realizan generalmente para comparar si las medias o las proporciones de 2 o más muestras son diferentes. En estos casos, para calcular el tamaño muestral se necesitan conocer previamente:

- La magnitud de la diferencia a detectar que tenga interés clínicamente relevante.

- Tener una idea aproximada del valor de los parámetros de la variable estudiada mediante revisiones bibliográficas o estudios preliminares.

- Confianza del estudio –riesgo de cometer un error tipo I o error α–. Es decir, cuál es el riesgo máximo admisible de estar equivocados al decir que dos medias o dos proporciones son diferentes. Habitualmente se acepta un error máximo a del 5%, lo que da lugar a una confianza del 95%.

- Poder estadístico (1-β) –riesgo de cometer un error tipo II o error β–. Es decir, cuál es el riesgo máximo admisible de estar equivocados al decir que dos medias o dos proporciones **no** son diferentes. Habitualmente se acepta un error máximo b del 20% lo que da lugar a un poder estadístico del 80%.

- Definir si la hipótesis va a ser unilateral o bilateral.

- Bilateral: cualquiera de los dos parámetros a comparar –media o proporción– puede ser mayor o menor que el otro. Ejemplo: el número de sesiones de fisioterapia tras una determinada cirugía con un tratamiento A es distinto del correspondiente al tratamiento B.

- Unilateral: Cuando uno de los dos parámetros debe ser mayor que el otro. Ejemplo: el número de sesiones de fisioterapia tras una determinada cirugía con un tratamiento A es menor que del correspondiente a un tratamiento B.

La hipótesis bilateral es una hipótesis más conservadora y disminuye el riesgo de cometer un error de tipo I o a, es decir, rechazar una hipótesis nula cuando en realidad es verdadera.

Comparación de dos proporciones

$$n = \frac{\left[Z_\alpha \cdot \sqrt{2p(1-p)} + Z_\beta \cdot \sqrt{p_1 \cdot (1-p_1) + p_2 \cdot (1-p_2)}\right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

n = Sujetos necesarios en cada una de las muestras

$\mathbf{Z_\alpha}$ = Valor correspondiente al nivel de confianza deseado

$\mathbf{Z_\beta}$ = Valor correspondiente a la potencia deseada

$\mathbf{p_1}$ = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual

$\mathbf{p_2}$ = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica nueva

p = Media aritmética de las dos proporciones

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Los valores $\mathbf{Z_\alpha}$ y $\mathbf{Z_\beta}$ según la confianza y potencia deseadas se indican en las Tabla 33 y Tabla 34.

Comparación de dos medias

$$n = \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \cdot S^2}{d^2}$$

Donde:

n = Sujetos necesarios en cada una de las muestras

$\mathbf{Z_\alpha}$ = Valor correspondiente a la confianza deseada

$\mathbf{Z_\beta}$ = Valor correspondiente a la potencia deseada

S = Desviación estándar de la variable cuantitativa que tiene el grupo control, referencia, placebo o tratamiento habitual, obtenida por revisiones bibliográficas o por estudios preliminares.

d = diferencia entre las 2 medias esperadas ($media_1$ – $media_2$)

Tabla 33. Valores de Zα según el nivel de confianza.

Error tipo I (α)	Nivel de confianza en % (1-α)	Zα (test unilateral)	Zα (test bilateral)
0,200	80	0,842	1,282
0,150	85	1,036	1,440
0,100	90	1,282	1,645
0,050	95	1,645	1,960
0,025	97,5	1,960	2,240
0,010	99	2,326	2,576

Tabla 34. Valores de Zβ según la potencia

Error tipo II (β)	Potencia en % (1-β)	Zβ
0,01	99	2,326
0,05	95	1,645
0,10	90	1,282
0,15	85	1,036
0,20	80	0,842
0,25	75	0,674
0,30	70	0,524
0,35	65	0,385
0,40	60	0,253
0,45	55	0,126
0,50	50	0,000

Ejemplo de comparación de dos medias:

Se desea estudiar cuál de los dos tratamientos: la compresión isquémica o punción seca superficial, es más útil en la reducción del dolor, de los puntos gatillo miofasciales latentes. Para valorar la variación del dolor se empleará la algometría de presión antes y después de la aplicación de cada uno de los tratamientos. Se sabe, por estudios preliminares, que el dolor se reduce de media en 0,7 kg/cm^2, para el tratamiento con punción seca superficial, y en 0,55 kg/cm^2, para el tratamiento con compresión isquémica; y que el valor de la desviación estándar con ambos tratamientos ronda los 0,2 kg/cm^2. ¿Cuál será el tamaño muestral necesario para un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%?

$$n = \frac{2\left(Z_\alpha + Z_\beta\right)^2 \cdot S^2}{d^2}$$

Siendo:

$$d = 0{,}7 - 0{,}55 = 0{,}15$$

$$n = \frac{2\left(1{,}645 + 0{,}842\right)^2 \cdot 0{,}2^2}{0{,}15^2} = 22$$

Se necesitarán 22 pacientes en cada grupo

Ejemplo de comparación de dos proporciones:

Se desea evaluar si el tratamiento con fisioterapia manual es más efectivo que el tratamiento con ultrasonido subterapéutico, en pacientes con dolor mecánico de cuello. Se sabe, por revisiones bibliográficas, que la eficacia de la técnica manual es de aproximadamente un 62%, mientras que la del ultrasonido es del 32%. El nivel de riesgo se decide fijar en 0,05 y se desea un poder estadístico de un 80%.

$$n = \frac{\left[Z_\alpha \cdot \sqrt{2p(1-p)} + Z_\beta \cdot \sqrt{p_1 \cdot (1-p_1) + p_2 \cdot (1-p_2)}\right]^2}{\left(p_1 - p_2\right)^2}$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2} = \frac{0{,}62 + 0{,}32}{2} = 0{,}47$$

Siendo:

$$n = \frac{\left[1{,}645 \cdot \sqrt{2 \cdot 0{,}47(1-0{,}47)} + 0{,}842 \cdot \sqrt{0{,}62 \cdot (1-0{,}62) + 0{,}32 \cdot (1-0{,}32)}\right]^2}{\left(0{,}62 - 0{,}32\right)^2} = 33$$

Se necesitarán 33 pacientes en cada grupo.

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas

En todos los estudios es preciso estimar las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas –pérdida de información, abandono, falta de respuesta, etc.– por lo que se debe incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas.

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas se puede calcular:

$$n' = n \cdot \left(\frac{1}{1-R} \right)$$

Donde:

- n = número de sujetos sin pérdidas
- R = proporción esperada de pérdidas en tantos por uno.

Así, p. ej., si en el estudio anterior se espera tener un 15% de pérdidas el tamaño muestral necesario sería de 39 por grupo.

$$n' = 33 \cdot \left(\frac{1}{1-0,15} \right) = 39$$

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA PARA LA INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

El objetivo de este capítulo es aportar los conocimientos matemáticos básicos e imprescindibles para poder extraer conclusiones de nuestra acción investigadora. No se pretende con ello, sustituir a los tratados estadísticos publicados; tampoco se trata de una recopilación exhaustiva de todas las herramientas posibles para procesar los datos de un estudio.

Esta sección se ha construido bajo la experiencia de la práctica investigadora, continuada durante décadas, en el campo de las ciencias de la salud. Se han tenido en cuenta, para su elaboración: aquellas dudas estadísticas planteadas por profesionales de las diversas ramas de la sanidad; las herramientas matemáticas de uso más frecuente; los métodos más simples –pero no por ello menos válidos– de manejar los datos; y, cómo no, las características de los científicos a los que va dirigida.

Se ha prescindido, conscientemente, de muchas fórmulas y demostraciones matemáticas no útiles para el objetivo práctico que

se pretende. Se definen conceptos fundamentales y condiciones de aplicación de las pruebas estadísticas de mayor empleo. Con este conocimiento, el investigador debería ser capaz de seleccionar las necesarias para dar respuesta a esa pregunta de investigación que se plantea.

La actualidad pone en nuestras manos programas estadísticos capaces de realizar los cálculos estadísticos necesarios. Solo precisamos saber qué «pedirles», y dar respuesta a esta pregunta es la intención que se persigue.

Método estadístico

La finalidad de todo trabajo científico consiste en dar respuesta a algo que se desconoce. Contestar a esta pregunta de investigación supone: medir en una población accesible el valor que tiene una determinada variable –p. ej.: glucemia media– o el efecto que produce la exposición a un determinado suceso –variable independiente, predictiva, exposición o tratamiento– sobre otro determinado aspecto –variable dependiente, efecto o desenlace–. Al valor que toma la variable de la pregunta de investigación, o al efecto producido por una exposición, se le denomina parámetro poblacional.

Un ejemplo: se desea conocer si, en una población de diabéticos definida, la administración de un principio activo concreto -variable independiente: administración o no del fármaco- es o no hipoglucemiante -variable dependiente: glucemia-. El parámetro poblacional sería el efecto del fármaco, es decir, la glucemia media reducida.

Evidenciar, con rigor científico, el valor de un parámetro exigiría estudiar a la totalidad de los integrantes de población correspondiente. La tarea requerida resultaría, frecuentemente, imposible o, al menos, tremendamente ardua; y a veces, poco ética, resultando, en la mayoría de los casos, muy costosa. La solución radica en valorar ese parámetro en una muestra representativa de la población de origen. Este valor estimado se denomina estadístico.

Estadística descriptiva

La estadística descriptiva tiene como objeto el representar numérica y gráficamente los valores obtenidos en las variables de un trabajo.

Es el primer tratamiento matemático al que se somete la base de datos elaborada en un estudio de investigación. Consiste en

condensar los resultados cualitativos o cuantitativos que toman las variables estudiadas, mediante el empleo de estadísticos.

Variables categóricas o cualitativas

Los estadísticos que representan las distribuciones categóricas son:

Estudios transversales

- Frecuencias absolutas: n.º de casos de cada una de las categorías
- Frecuencias relativas: n.º de casos de cada una de las categorías respecto del total de casos –tantos por uno–; o si se multiplica x100, frecuencias relativas en tantos por ciento (%)
- Razones u odds –para variables dicotómicas–: n.º de casos de una categoría dividido por el número de casos de la otra.

Estudios longitudinales

- Tasa de incidencia: n.º de nuevos casos de un periodo de tiempo dado dividido por el n.º de individuos expuestos a un riesgo al inicio del estudio –tantos por uno–; o si se multiplica x100 el resultado se expresa en tantos por ciento (%).

Variables cuantitativas

El insuficiente o inexacto conocimiento de la técnica estadística origina el extendido y craso error de creer que con solo la media aritmética se puede describir una distribución de datos numéricos de manera, más o menos, acertada. No es de extrañar, pues, el encontrar informaciones en la prensa sobre la renta per cápita de los habitantes de un área geográfica, que aluden únicamente a su media aritmética. De ahí a concluir que dicha renta es la misma que la correspondiente otro área geográfica determinada solo hay un paso.

Índices descriptivos basados en momentos

Son estadísticos que representan: la tendencia central, la dispersión, la asimetría y el apuntamiento de una distribución.

Los índices descriptivos que se caracterizan por:

- Emplear todos los datos obtenidos.

– Afectan los valores extremos –máximos y mínimos–.

– Ser de difícil interpretación clínica.

Índices estadísticos de tendencia central

Media aritmética

Suma de cada valor numérico (**x_i**) dividida por el número de observaciones (**n**). El valor real de esa media aritmética en la población se denomina parámetro y se representa por **Q**, mientras que su estimador es el estadístico $\bar{x}$.

Sus unidades de medida son las mismas que la de la variable a la que describe.

Población	Muestra
$\mu = \frac{\sum_{i=1}^{i=n}(x_i)}{N}$	$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n}(x_i)}{n}$

Moda

Es la medida de la tendencia central y corresponde al valor más frecuente que toma la variable en la distribución. Se suele representar por **Mo**, siendo sus unidades de medida las mismas que las de la variable a la que describe.

Índices estadísticos de dispersión

Varianza y desviación típica o estándar

La varianza es la media aritmética de la suma de los cuadrados de la diferencia de cada valor que toma la variable (**x_i**) y la media aritmética de la distribución ($\bar{x}$). El parámetro poblacional varianza se representa con **s^2** y cuando se estima en una muestra, se emplea **s^2**. Su unidad es el cuadrado de la unidad a la que representa.

La desviación estándar o desviación típica, se simboliza por**s**, si es la correspondiente a la población –parámetro–; o por **s**, **DE** o **DT**, si se calcula sobre la muestra –estadístico–. Su valor es el de la raíz cuadrada positiva de la varianza y, consecuentemente, a diferencia de la varianza, posee las mismas unidades de la variable a quien describe.

Ambos índices son de difícil interpretación práctica, sobre todo la varianza por su carácter cuadrático. En el caso de una distribución que no sigue la ley normal sería imposible la interpretación práctica de la varianza y de la desviación estándar.

Desde el punto de vista estadístico solo se observa que cuando los datos están muy dispersos –alejados de la media–, el numerador de la fórmula será muy grande incrementando el valor de estos estimadores. Lo contrario ocurriría si los valores estuvieran muy cercanos a la media. El numerador, entonces, disminuiría y con ello la varianza y desviación estándar.

En el caso de distribuciones normales o gausianas la desviación estándar sería de gran utilidad porque se cumple que: si se suma y resta a la media se obtiene un intervalo del 68% de los casos; si se suma y resta esa desviación estándar a la media, dos veces, el intervalo contendría al 95% de los datos; y si se realizase tres veces, abarcaría el 99,7% de los datos.

Es importante señalar que siempre que en una distribución normal se emplee la media como índice de tendencia central, ha de ir acompañada de la desviación estándar, es decir: si p. ej., la altura media es de 1,69 m y su desviación estándar de 0,17 m, se pondría $\bar{x}$ (DE): 1,69(0,17). Es una expresión incorrecta poner $\bar{x}$ ±DE –situación denunciada en numerosas revistas científicas-.

	Población	Muestra
Varianza	$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^{i=n}(x_i - \mu)^2}{N}$	$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^{i=n}(x_i - \bar{x})^2}{n-1}$
Desviación típica o estándar	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{i=n}(x_i - \mu)^2}{N}}$	$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{i=n}(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

Amplitud

Se representa por **A** y es una medida de dispersión que corresponde a la diferencia aritmética entre el valor máximo que toma la variable ($\mathbf{x_{máx}}$) y su valor mínimo ($\mathbf{x_{min}}$):

$$A = x_{max} - x_{min}$$

Coeficiente de variación

La varianza, la desviación estándar y la amplitud son medidas de dispersión que dependen de las unidades de medida. No permiten, por tanto, la comparación de índices de dispersión procedentes de distintas distribuciones. No se puede determinar si hay mayor o menor dispersión de los datos en dos variables distintas procedentes de una muestra por tener unidades distintas.

Este problema queda resuelto con el coeficiente de variación obtenido por el cociente entre la desviación estándar y la media aritmética. Al carecer de unidades de medida se observa si una variable presenta una variación mayor o menor que otra. También se le denomina «coeficiente de variación porcentual» ya que su valor multiplicado por 100 correspondería al % de variación.

Coeficiente de variación: $$CV = \frac{s}{\overline{x}}$$

Medida de asimetría

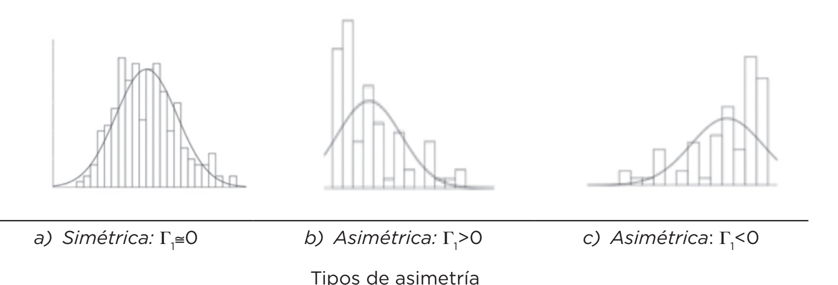
El índice de asimetría llamado τ_1 señala si los valores que adquieren las variables lo hacen en posiciones inferiores o superiores al valor medio de la distribución; o, lo que es lo mismo, que una de las colas de la distribución de valores es más extensa que la otra.

Población	Muestra
$\Gamma_1 = \dfrac{\sum_{i=1}^{i=n}\left(\dfrac{x_i - \mu}{\sigma}\right)^2}{N}$	$\Gamma_1 = \dfrac{\sum_{i=1}^{i=n}\left(\dfrac{x_i - \mu}{\sigma}\right)^2}{N}$

- Cuando τ_1=0: la simetría es perfecta. Si se doblara la representación gráfica por la vertical trazada por la media aritmética se superpondrían los gráficos (figura 1 a).

- Cuando $\tau_1>0$: la cola aparece alargada por la derecha -según se mira el gráfico- y existen valores anormalmente altos (figura 1 b).

- Cuando $\tau_1<0$: la cola está alargada por la izquierda -según se mira el gráfico- y hay valores anormalmente bajos (figura 1 c).



a) Simétrica: $\Gamma_1 \cong 0$ *b) Asimétrica:* $\Gamma_1>0$ *c) Asimétrica*: $\Gamma_1<0$

Tipos de asimetría

La asimetría negativa es poco frecuente. Por el contrario, la positiva abunda en las distribuciones de datos procedentes de ciencias de la salud.

Medida de apuntamiento

También llamada curtosis, se representan por τ_2. La medida de apuntamiento es poco utilizada en ciencias de la salud contrariamente a lo que ocurre con la de asimetría:

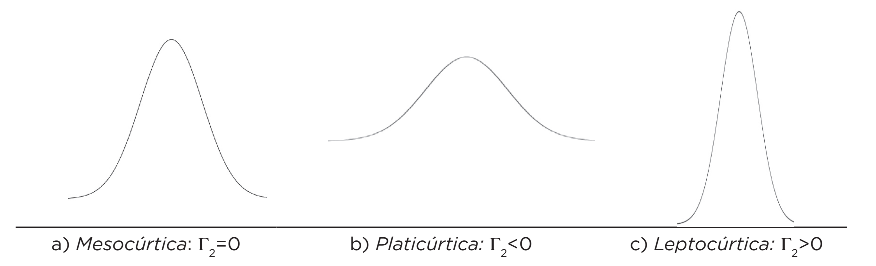
Población	Muestra
$\Gamma_2 = \dfrac{\sum_{i=1}^{i=n} \left(\dfrac{x_i - \mu}{\sigma} \right)^4}{N} - 3$	$\Gamma_2 = \dfrac{\sum_{i=1}^{i=n} \left(\dfrac{x_i - \overline{x}}{s} \right)^4}{n} - 3$

- Cuando $\tau_2=0$: se denomina *mesocúrtica* y corresponde a la forma típica de la campana de Gauss (figura 2 a).

- Cuando $\tau_2<0$: las distribuciones se llaman *platicúrticas* y tienen forma más aplanada que la que corresponde a la Ley Normal acumulándose los valores en las colas (figura 2 b).

- Cuando $\tau_2>0$: las distribuciones se denominan *leptocúrticas* y se presentan de manera más alargada que la correspondiente a la Ley Normal mientras los valores se acumulan en el centro de la distribución

– Figura 2 c).



Tipos de apuntamiento o curtosis

Índices descriptivos basados en ordenaciones –cuantiles–

Son índices descriptivos, como los cuartiles o los percentiles, y se caracterizan porque:

- No se emplean todos los datos obtenidos.
- Pierden peso los valores extremos –máximos y mínimos–.
- Son de fácil interpretación clínica.

Se emplean, fundamentalmente, en distribuciones cuantitativas asimétricas y, generalmente, son positivos. Tienen gran utilidad, también, cuando aparecen valores anormalmente alejados. Los índices descriptivos basados en ordenaciones no son afectados por dichos valores.

Son índices o medidas de posición obtenidos al dividir el conjunto ordenado de la distribución de datos en ***q*** partes iguales. Constituyen el valor que toma la variable ordenada en una posición determinada.

Los más frecuentemente utilizados son:

- Los *percentiles* –datos ordenados divididos en 100 partes iguales.... Hay 99 y se representan por la letra **P**. Ejemplo: P_{30} significa que hay un 30% de datos de la distribución con un valor inferior al correspondiente a ese percentil en tanto que el 70% de datos superan a ese valor.
- Los *deciles*-–datos ordenados divididos en 10 partes iguales–. Existen 9 deciles representados por la letra **D**.

Así: $D_1=P_{10}$ $D_2=P_{20}$ $D_3=P_{30 \ldots}$ $D_9=P_{90}$

– Los *cuartiles* –datos ordenados divididos en 4 partes iguales–. Hay 3 cuartiles y se representan por la letra **Q**.

Así: $Q_1=P_{25}$ $Q_2=P_{50}$ $Q_3=P_{75}$

Índice estadístico de tendencia central: la mediana

La mediana, representada por **Md**, es la medida de la tendencia central que corresponde con el valor que toma la variable en el percentil 50 (P_{50})=decil 5 (D_5)=cuartil 2 (Q_2). Es el valor central del conjunto de datos ordenados de la distribución, y se puede calcular con la fórmula del método de Tukey: **(1+n)/2**, siendo **n** el número de datos de la distribución.

En el caso de que la distribución fuese simétrica ($G_1=0$): $Md = \bar{x}$

Se cumple que: $Md = P_{50} = D_5 = Q_2$

Índice estadístico de dispersión: el rango intercuartílico

El **rango**, o amplitud intercuartílica –**IQR**–, es la medida de dispersión cuyo valor corresponde a la longitud del intervalo que contiene el 50% central de los casos de la distribución.

Cálculo: $IQR= P_{75} - P_{25}=Q_3 - Q_1$

Representaciones gráficas

Son imágenes que representan la distribución de nuestros datos, bien sea de forma global –diagramas de sectores, histogramas de frecuencias...–: o respetando los valores individuales –diagramas de tallo y hojas, diagramas de dispersión...–.

La elección de las formas de representación gráfica, o de figuras, se realiza según el tipo de variables a representar, del diseño del estudio y de la dependencia o independencia entre ellas. Unificando criterios se resumen, en la siguiente tabla 35, las más empleadas y consensuadas, aunque sin menospreciar otras, de gran calidad, pero de mayor dificultad interpretativa.

Tabla 35. Representaciones gráficas según los tipos de variables

Tipo de variable	Representaciones gráficas más empleadas
Cualitativa o categórica nominal	Diagrama de barras Diagrama de sectores
Cualitativa o categórica ordenada	Diagrama de barras Diagrama de líneas

Cuantitativa discreta –recuentos-	Diagrama de líneas Diagrama de barras
Cuantitativa continua (medidas)	Histograma de frecuencias –optativo: con curva normal– Polígono de frecuencias Barras de error Diagramas de caja Diagrama de dispersión –optativo: recta de regresión–

1. Diagrama de barras: se colocan, en el eje de abscisas, las distintas categorías de la variable cualitativa o los valores que toma la variable cuantitativa discreta; y en el eje de ordenadas la frecuencia relativa o absoluta de los mismos.

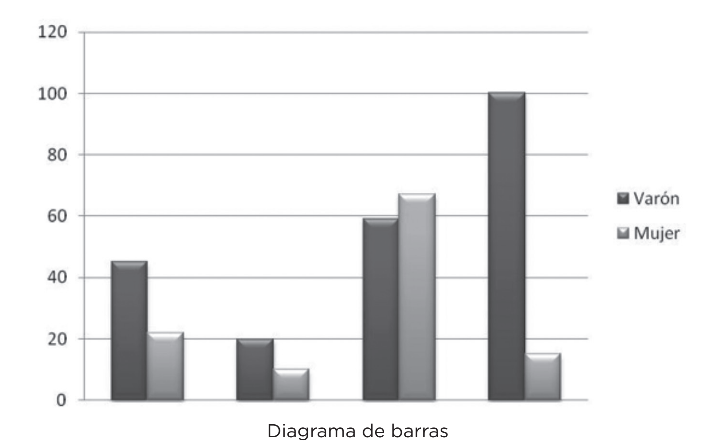


Diagrama de barras

2. Diagramas de líneas: es el resultado de unir, mediante una línea, los extremos superiores de los diagramas de barras.
3. Diagramas de sectores: es la representación gráfica circular dividida en tantos sectores como categorías tiene la variable

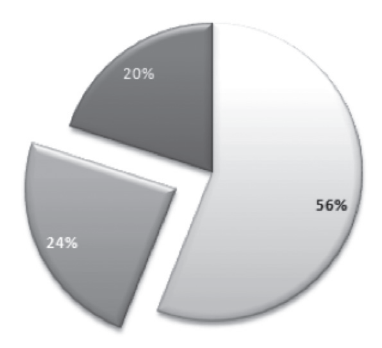
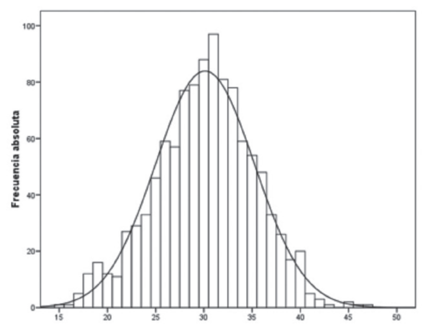


Diagrama de sectores

cualitativa. El ángulo de cada sector es proporcional a la frecuencia absoluta o relativa de cada categoría. Se recomienda no emplear este tipo de gráficos cuando el número de categorías sea muy elevado –mayor de 6 o 7–.

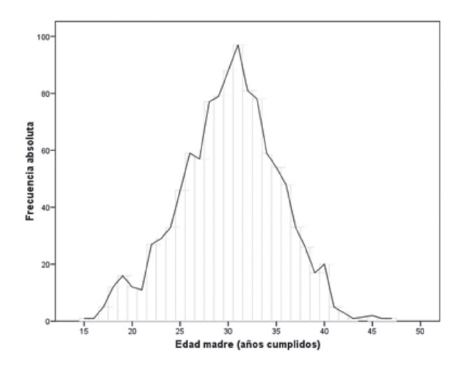
4. Histograma de frecuencias: los datos cuantitativos continuos se agrupan en intervalos de clase. Estos intervalos de clase pueden tener, o no, la misma amplitud. Lo que es imprescindible es que sean mutuamente excluyentes. Sobre cada intervalo, representado en el eje de abscisas, se dibuja un rectángulo con un área igual a la frecuencia absoluta de dicho intervalo. Esto equivale a dibujar un rectángulo de altura igual al cociente entre la frecuencia y la amplitud del intervalo.



Histograma de frecuencia de la edad -años- de primíparas 2000-2004 con curva de distribución normal.

En ciencias de la salud son frecuentes las situaciones que conllevan la necesidad definir intervalos de clase con distinta amplitud.

5. Polígono de frecuencias: es el resultado de unir los centros de los extremos superiores de cada rectángulo de un histograma de frecuencias.



Polígono de frecuencias.

6. Barras de error: se utilizan cuando las variables cuantitativas siguen una distribución normal. Significan el valor de la media aritmética de la muestra mediante un punto grueso y la dispersión de la distribución con 2 patillas situadas a ambos lados de la media. Esta amplitud total representa un intervalo dentro del cual se encontraría el valor de la media en la población con una seguridad del 95% –parámetro poblacional–.

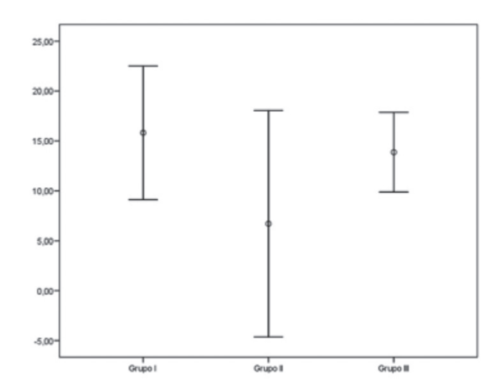


Diagrama de barras de error.

7. Diagramas de cajas: conforman un tipo de gráficos muy utilizado cuando se emplean índices estadísticos basados en ordenaciones. En ellos se muestra: la tendencia central de las distribuciones, su dispersión, la asimetría y la presencia de datos anómalos. Su utilidad es grande para comparar varias distribuciones de datos cuantitativos, su evolución a lo largo del tiempo, o su valor, dependiendo de varias categorías.

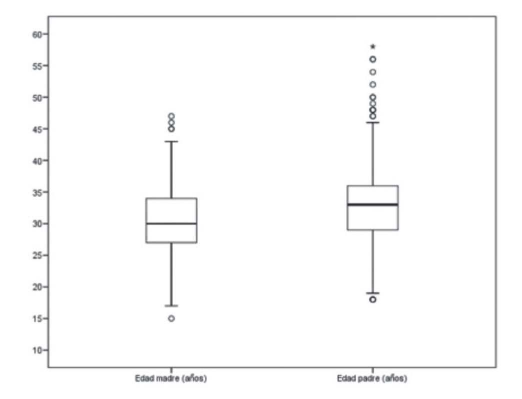


Diagrama de cajas «Box Plots».

Cada una está formada por un rectángulo de anchura arbitraria cuyas bases, superior e inferior, se corresponden, respectivamente, con los percentiles 75 y 25 –o cuartiles 3 y 1–. En el interior de la caja se representa el valor que toma la mediana marcándolo por una línea de trazo grueso. Tanto del centro la base superior, como desde el de la inferior, parten unas patillas cuya longitud expresan los valores de la distribución que no se consideran anómalos. Estos últimos se representan individualmente con asteriscos u otro tipo de símbolos.

8. Diagramas de dispersión: se emplean para representar nubes de puntos generadas por 2 variables cuantitativas; o una cuantitativa que toma distintos valores dependiendo de una variable cualitativa. Posteriormente se puede generar la recta de regresión lineal –u otra función no lineal– que representaría, con mayor o menor exactitud, a la nube de puntos.

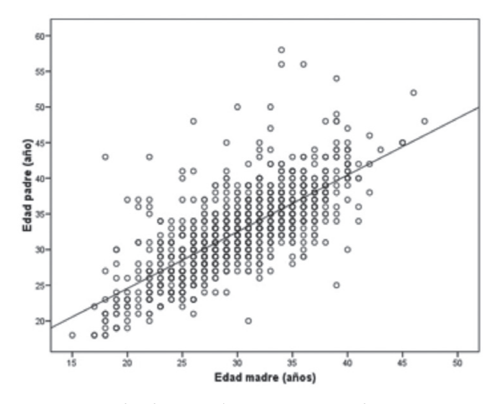


Diagrama de dispersión con ajustes de una recta.

Estadística analítica o inferencial

Objetivos: *estimar parámetros poblacionales* y *contrastar hipótesis,* sobre muestras representativas de la población de estudio, valorando el error de cálculo que se comete.

Estimación de parámetros

Como se dijo más arriba, un trabajo de científico pretende dar respuesta a una pregunta de investigación. Supone calcular el valor que toma una variable en la población, pero se evalúa en una muestra que nunca es perfecta. Se puede estimar el valor de esa variable, pero admitiendo un cierto error que, por consenso entre

los investigadores, se establece en un 5%. Se genera por tanto el concepto *precisión*. La precisión hace referencia a que el valor del parámetro poblacional se encontrará comprendido en un intervalo determinado con una confianza, habitualmente del 95%.

A continuación, en los signos específicos de la tabla 36, se exponen las fórmulas más empleadas para el cálculo de los intervalos de confianza para una proporción, una media y una mediana.

Tabla 36. Fórmulas para el cálculo de intervalos de confianza del 95%

Intervalo de confianza del 95% para una proporción (π)	$p \pm 2 \cdot \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$
Intervalo de confianza del 95% para una media (μ)	$\bar{x} \pm 2 \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}$
Intervalo de confianza del 95% para una mediana (Md)	r y s corresponden a las posiciones de la distribución ordenada que ocupan el valor mínimo y máximo del intervalo de confianza $Lim\ \inf^{or}\ (r)$ $\quad$ $Lim\ \sup^{or}\ (r)$ $r = \frac{n}{2} - \left(2 \cdot \frac{\sqrt{n}}{2}\right)$ $\quad$ $s = 1 + \frac{n}{2} + \left(2 \cdot \frac{\sqrt{n}}{2}\right)$

Contraste de hipótesis. Asociación estadística: p

La hipótesis, en un trabajo de investigación, anticipa una respuesta a la «pregunta de investigación» planteada sobre una población determinada y se apoya, habitualmente, en una base teórica sólida.

El objetivo de las pruebas de contraste de hipótesis es valorar la certeza de esa predicción consecuente al análisis de los resultados obtenidos en una muestra.

Siguiendo el criterio estadístico, en las pruebas de contraste de hipótesis, se acepta como base, que la hipótesis nula es cierta ($\mathbf{H_0}$). Esta premisa es similar a la empleada en el ámbito de la Justicia, cuando un Tribunal ha de juzgar a un procesado por un delito. Se acepta siempre, como principio, la hipótesis de la inocencia del acusado. Posteriormente se analizan las pruebas y si estas hacen incompatible la inocencia del acusado por poco probable, se le condena. Se rechaza, entonces, la hipótesis inicial de no culpabilidad.

Volviendo al terreno de la estadística, tras asumir la H_0 como cierta se calcula, posteriormente, el *grado de significación estadística* «**p**» del resultado obtenido en una muestra concreta respecto a dicha hipótesis.

> Ejemplo:
>
> **Hipótesis**: El fármaco A reduce el colesterol 30 mg/dL más que el fármaco B, de pacientes hipercolesterolémicos.
>
> $\mathbf{H_0}$: El efecto de reducción del colesterol de pacientes hipercolesterolémicos con el fármaco A es igual que el del fármaco B, es decir, $\mathbf{H_0: Q_A=Q_B; H_A: Q_A>Q_B.}$

El valor que toma esa p es la probabilidad de que el resultado empírico obtenido sea aleatorio. Si obtenemos un resultado aparentemente incompatible con la H_0 y con un valor de la $p<0,05$, podemos rechazarla y afirmar que la posibilidad de que ese efecto sea debido al azar es muy bajo, despreciable. Así pues, rechazamos la H_0 aceptando la denominada *hipótesis alternativa* (H_A) –o complementaria– sabiendo que cometemos un error, llamado **a** o **error tipo I**. Es el error que se comete al rechazar la H_0 siendo cierta.

Si el valor es de $p>0,05$ –no significativo– no podríamos rechazar la H_0 lo que no quiere decir que sea cierta. En este caso se diría que: no se ha conseguido demostrar que el resultado, aparentemente incompatible con la H_0, no sea debido al azar. La expresión «estadísticamente no significativo» no demuestra que la hipótesis nula sea cierta. Por el contrario, «estadísticamente significativo» indica que el resultado obtenido no es compatible con la H_0 por ser poco creíble.

Es importante señalar que un resultado significativo, incluso con un valor de p muy bajo, nada tiene que ver con la relevancia clínica o biológica.

Un valor de p depende tanto de la magnitud del efecto que se ha investigado como del tamaño muestral del estudio. Aunque el efecto de un estudio sea muy grande, si el tamaño muestral es pequeño el valor de p suele dar $>0,05$. Por el contrario, si el tamaño muestral es muy grande, pero el efecto es pequeño, suelen obtenerse valores de $p<0,05$ aunque el resultado carece de interés clínico o biológico.

Por último cuando, por ejemplo, se realiza un estudio comparativo y se rechaza la H_0, dado que p es muy pequeña, lo que realmente

interesa al investigador es cuantificar la magnitud del efecto. El valor de p carece de interpretación práctica y lo que queremos conocer es el intervalo de confianza del efecto, donde se encontrará, con toda probabilidad –habitualmente del 95%– el valor del parámetro poblacional.

Al diseñar un estudio hay que adoptar una serie decisiones que, posteriormente, condicionarán la elección de la prueba de hipótesis adecuada:

1. Direccionabilidad: un estudio es unilateral cuando el efecto solo interesa en un solo sentido, y bilateral en ambos.

> Ejemplo.
>
> Unilateral: La ingesta de alcohol incrementa el tiempo de reacción
>
> Bilateral: La ingesta de alcohol modifica el tiempo de reacción –puede verse incrementado o disminuido–.

2. Estudio con muestras independientes o dependientes. Los estudios con muestras independientes –también llamadas no apareadas o no relacionadas– supone dividir la muestra en, al menos 2 grupos a comparar.

   Los que se realizan con una única muestra, sin realizar agrupaciones, son estudios dependientes –o apareados o relacionados– y se estudia una única muestra en distintos tiempos.

3. Riesgos asumidos.

- Error tipo I o riesgo α: cuando la H_0 es verdadera y se rechaza. El nivel de confianza es 1-α. Habitualmente en Ciencias de la Salud α=0,05.
- Error tipo II o riesgo β: cuando la H_0 es falsa y se acepta como verdadera. La *potencia* de la prueba vendría dada por 1-b y equivaldría a la probabilidad de rechazo correcto de la hipótesis nula. Habitualmente en ciencias de la salud β=0,20

4. Dependencia y/o independencia de las variables a estudio.

Dependencia: Exposición ® efecto; tratamiento ® enfermedad

v. predictiva ® desenlace

Independencia: tratamiento A VS tratamiento B.

Por convenio se representa a la variable independiente con la letra X y la variable dependiente con la letra Y.

Antes de seleccionar el test de hipótesis, dependiendo del tipo de estudio o del tipo de variables, también hay que verificar:

5. La asunción o no de la normalidad de las distribuciones de datos. Para ello existen varios métodos:

– Determinar los coeficientes de asimetría τ_1 y de apuntamiento τ_2. Si la estimación de alguno de los dos se aleja de cero más de 2 veces el error estándar correspondiente, se rechazaría el supuesto de normalidad de esta distribución. Por ser este método poco potente habría que recurrir al siguiente.

– Pruebas de bondad de ajuste: test de Shapiro Wilk y test de Kolmogorov-Smirnov. El primero se emplea cuando el tamaño muestral es pequeño (n<30; algunos autores lo establecen en n<50) y es la prueba más robusta. El segundo se utiliza para muestras grandes.

  Ambos test comparan los datos obtenidos en un estudio con los esperados si la distribución fuese normal y nos daría un valor de p. Si fuese p<0,05 se interpretaría que existen diferencias significativas con una distribución normal. Se elegirían por tanto test estadísticos no paramétricos –para distribuciones no normales–. Pero si fuese la p>0,05 se emplearían test paramétricos, también llamados gausianos.

– Métodos gráficos que permiten visualizar si la variable se distribuye normalmente. Los más empleados son: el histograma de frecuencias con curva normal –anteriormente mencionado– y los gráficos conocidos como *«Normal plot»* y *«Detendred Normal plot»,* también denominados gráficos de probabilidad normal o **Q-Q** plot (figura 10). En estos gráficos se representa cada valor observado en el eje de abscisas; y su respectivo esperado, en el caso de seguir una distribución normal, en el de ordenadas. Si la distribución fuese normal los puntos obtenidos formarían una recta inclinada. El gráfico *«Detendred»* ofrece una mayor resolución al eliminar esa tendencia lineal, pasando a ser una línea horizontal al eje de abscisas. En este caso, cuando los datos proceden de una distribución normal, los puntos se distribuyen aleatoriamente alrededor de la recta horizontal sin formar ningún tipo de agrupación.

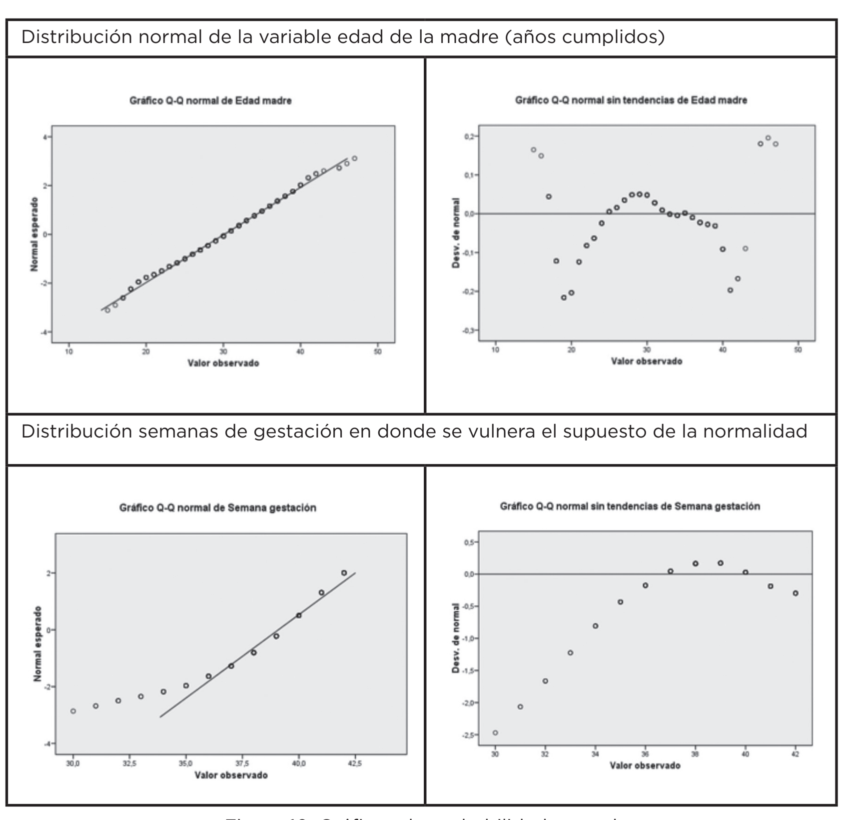


Figura 10. Gráficos de probabilidad normal

6. Homogeneidad de las varianzas. Se emplea el test de Levene pretendiendo conocer si la dispersión de las distribuciones de los datos a comparar son diferentes o no. Si la dispersión es distinta –si $p<0,05$: existen diferencias significativas– cabe suponer que los grupos provienen de poblaciones distintas. En el caso contrario, se considerarían muestran procedentes de una misma población.

Test de contraste de hipótesis

Los test o pruebas de hipótesis son los procedimientos más utilizados para determinar la veracidad de una hipótesis formulada en términos estadísticos o H_0. La H_A es la formulada por el investigador. Pero es la H_0 la que realmente se somete a prueba en un trabajo de investigación. Rechazarla o no es el resultado que se obtendrá del proceso estadístico de los datos.

A continuación se recogen los principales test estadísticos en función del tipo de variables a comparar.

Análisis bivariante

Comparación de dos distribuciones normales: pruebas t

Son pruebas que permiten estudiar si existe relación entre una variable independiente binaria y una respuesta cuantitativa –variable dependiente–. Se pretende analizar si la respuesta es distinta entre cada uno de los dos grupos.

T de Student para muestras independientes

Objetivo: comparar las medias de dos grupos independientes entre sí.

Condiciones de aplicación:

- Normalidad de las distribuciones de la variable dependiente cuantitativa **Y** en cada uno de los dos grupos de la variable independiente **X**. Para ello se empleará el test de Shapiro-Wilk, si $n<30$; o el de Kolgomorov-Smirnov, si $n\geq30$.
- Homogeneidad de las varianzas de las distribuciones de la variable cuantitativa en cada una de las poblaciones origen de ambos grupos. La herramienta estadística apropiada será el test de Levene. La homogeneidad, o no, de la dispersión de los datos en ambas distribuciones condicionará el resultado del test.

Medida de asociación: se considerará que existe una diferencia de medias entre los dos grupos a comparar cuando $p<0,05$.

Medida del efecto: es la diferencia entre ambas medias.

Medida de precisión: será intervalo de confianza del 95%

T de Student para muestras relacionadas

Objetivo: comparar las medias de un grupo, antes y después de una exposición. Se trata de medir un cambio.

Condiciones de aplicación:

- Normalidad de la distribución generada por la diferencia de los datos de la variable dependiente cuantitativa **Y** antes y después

de la exposición. Para ello se empleará el test de Shapiro-Wilk, si $n<30$; o el de Kolgomorov-Smirnov, si $n \geq 30$.

- Homogeneidad de las varianzas de las distribuciones de la variable cuantitativa en cada una de las poblaciones origen de los dos grupos. La herramienta estadística a indicada será, pues, el test de Levene. La homogeneidad, o no, de la dispersión de los datos en ambas distribuciones condicionará el resultado del test.

Medida de asociación: se considerará que las medias antes y después de la exposición son diferentes si $p<0{,}05$.

Medida del efecto: corresponde a la diferencia entre ambas medias.

Medida de precisión: será el intervalo de confianza del 95%

Comparación de dos distribuciones no paramétricas

Test U de Mann-Whitney para muestras independientes

Objetivo: comparar dos grupos independientes cuando la variable cuantitativa respuesta es ordinal o tiene categorías ordenadas. También permite comparar dos distribuciones cuantitativas que presentan una clara vulneración del supuesto de la normalidad. En este caso el test transforma la variable cuantitativa en ordinal.

Condiciones de aplicación: al menos una de las dos distribuciones comparadas vulnera el supuesto de la normalidad.

Medida de asociación: proporciona como respuesta un valor que, si fuera $p<0{,}05$, indicaría que existen diferencias significativas entre ambas distribuciones.

Medida del efecto: este test no calcula el efecto.

Medida de precisión: este test no determina la precisión.

Test de la mediana para muestras independientes

Objetivo: comparar la relación entre una variable independiente dicotómica y otra dependiente cuantitativa a través de la diferencia de medianas.

Condiciones de aplicación: no se precisan condiciones específicas de las dos distribuciones a comparar.

Medida de asociación: si el valor de la respuesta es $p<0,05$ señalaría que existen diferencias significativas entre ambas distribuciones.

Medida del efecto: se trata de un test poco potente. Es preferible emplear, según las condiciones, el test **t** de Student o el de Mann-Whitney, y calcular «a mano» el intervalo de confianza de las medianas –descrito en el apartado de estimación de parámetros–.

Test W de Wilcoxon para muestras relacionadas

Objetivo: comparar los resultados cuantitativos de un grupo, antes y después de una exposición, con la intención de medir un cambio.

Condiciones de aplicación: vulneración del supuesto de normalidad de la distribución generada por la diferencia de los datos de la variable dependiente cuantitativa **Y**, antes y después de la exposición. Se utilizará el test de Shapiro-Wilk, si $n<30$; o el de Kolgomorov-Smirnov, si $n\geq30$.

Medida de asociación: si la respuesta produce un valor de $p<0,05$ se entiende que existen diferencias significativas antes y después de la exposición.

Medida del efecto: esta prueba no calcula el efecto.

Medida de precisión: tampoco determina la precisión.

Comparación del efecto de un factor de exposición con tres o más categorías: ANOVA de una vía con la F de Snedecor

Objetivo: estudiar el efecto de un factor con tres o más categorías (**c**) sobre una respuesta cuantitativa.

> Ejemplo: Se desea conocer el efecto de una dosis de alcohol moderada, media o alta sobre el tiempo de reacción en **ms** ante un estímulo auditivo.

Condiciones de aplicación:

- Asunción del supuesto de la normalidad de todas las distribuciones de las **c** categorías a comparar. Test utilizados: test de Shapiro-Wilk, si $n<30$; o el de Kolgomorov-Smirnov, si $n^{3}30$. No obstante, la vulneración de la normalidad no afecta excesivamente al valor de **p** –grado de significación– por ser el ANOVA una prueba muy «robusta».

– Homogeneidad de las varianzas de las distribuciones de las **c** categorías a comparar. La herramienta estadística apropiada será el test de Levene. La falta de homogeneidad de las varianzas afecta de forma considerable al valor **p** cuando el tamaño de los grupos sujetos a comparación es muy diferente.

Medida de asociación: con la aplicación de la prueba de hipótesis F de Snedecor se obtiene un valor de **p**. Así se puede concluir si existe una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a un determinado factor con **c** categorías, sobre una variable cuantitativa. Se rechazaría, o no, la H_0 definida como la igualdad de medias de las **c** distribuciones

Medidas del efecto: si tras el análisis de la varianza se rechazara la hipótesis nula –las medias no serán todas iguales– habría que realizar otro posterior complementario, que establezca si todas las medias son diferentes entre sí, o si no lo son todas. Estas técnicas analíticas se denominan c*ontrastes a posteriori*, no son más que una diferencia de medias, una magnitud como valoración de un efecto.

Técnicas:

1. Realizar la comparación de medias de la combinación de las distribuciones de las **c** categorías tomadas de dos en dos, mediante el test **t** de Student, para muestras apareadas o no, según el diseño del estudio. Se establecerá un nuevo nivel de significación considerando que existen diferencias significativas en cada una de las comparaciones cuando p< (0,05/n.º de combinaciones realizadas). Si no se hiciese esa corrección se incrementaría el error tipo I preestablecido en la hipótesis inicial.

2. Test de comparaciones múltiples *a posteriori*. Existen numerosos test de este tipo, unos más consensuados o tradicionales que otros. Su elección estadística depende que las distribuciones a comparar asuman o no la homogeneidad de sus varianzas –test de Levene–.

   – Homogeneidad de las varianzas: el más empleado es el test de Bonferroni. Otros, también adecuados, serían el de Scheffe, el de Tukey, el de Duncan y el de Dunnett.

   – No homogeneidad de las varianzas: el más empleado es el test T3 de Dunnett.

Para este tipo de test el nivel de significación se establece para un valor de $p<0,05$. El propio test ya lleva implementada la corrección obligada al realizar un contraste múltiple.

Comparación de más de dos distribuciones no paramétricas

Test de Kruskal Wallis

Objetivo: estudiar el efecto de un factor con tres o más categorías (**c**) sobre una respuesta cuantitativa de **c** grupos independientes.

Condiciones de aplicación: cuando se vulnera el supuesto de normalidad o el de homogeneidad de las varianzas de al menos uno de los **c** grupos a comparar. Para comprobar la normalidad de las distribuciones se empleará el test de Shapiro-Wilk, si $n<30$; o el de Kolgomorov-Smirnov, si $n\geq30$. Para determinar la homogeneidad de las varianzas se usará el test de Levene.

Medida de asociación: este test genera un valor de **p**. Si $p<0,05$ indicaría que al menos dos categorías del factor a estudio ofrecen una respuesta distinta.

Medida del efecto: este test no cuantifica el efecto y por tanto tampoco su precisión.

ANOVA de Friedman

Objetivo: estudiar tres o más medidas repetidas cuantitativas –distintos tiempos– en una misma muestra.

Condiciones de aplicación: no se precisa ni la asunción de la normalidad de las distribuciones, ni la homogeneidad de sus varianzas.

Medida de asociación: este test genera un valor de **p**. Si este es: $p<0,05$, ello indicaría que, al menos, dos tiempos ofrecen una respuesta distinta.

Medida del efecto: este test no cuantifica el efecto, y por tanto, tampoco su precisión.

Relación entre variables cuantitativas

En este apartado se introducen técnicas estadísticas que permiten analizar la relación entre dos variables cuantitativas.

Regresión lineal

Objetivo: estudiar la relación entre una variable dependiente cuantitativa (**Y**) y una variable independiente cuantitativa o categórica (**X**) (en este último caso, si fuera binaria, esta prueba coincidiría con el test **t** de Student).

Ejemplo: Estudio de la relación entre el peso (Y) y la edad (X) en los primeros años de vida.

Los objetivos específicos serían:

– Describir la relación entre la variable independiente y la dependiente mediante una función matemática, la recta:

$$y = a + bx$$

Esta ecuación generada viene acompañada del denominado *coeficiente de determinación* (**r^2**) que significa: el porcentaje que representa la recta de regresión calculada a la nube de puntos, generada por la relación entre ambas variables. Oscila desde un valor 1 o 100% –ajuste perfecto– a 0 o 0% –ajuste nulo–.

– Predecir el valor que tomaría la variable dependiente para cada valor de la independiente.

– Establecer el efecto que produce la variable independiente sobre la dependiente y que es el valor de la *pendiente de la recta*: incremento o decremento que experimenta la variable dependiente **Y** por cada unidad que aumenta la variable independiente **X**. Puede, por tanto, producirse una recta ascendente o descendente –aumento o descenso de **Y** por aumento de **X**, respectivamente–.

Condiciones de aplicación:

- Tiene que existir dependencia e independencia entre las variables –variables asimétricas–.
- La variable dependiente ha de distribuirse según una ley normal, para lo que se empleará el test de Shapiro-Wilk, si $n<30$; o el de Kolgomorov-Smirnov, si $n\geq30$.
- La variable independiente no tiene que cumplir ningún supuesto. Puede incluso estar determinada artificialmente por el investigador –ejemplo: dosis de un fármaco–.

Ejemplo:

Ecuación de la recta: $y = -0{,}106 + 0{,}719 \bullet x$

Valor de la pendiente: 0,719: por cada unidad que aumenta X, la variable Y se incrementa en 0,72 unidades

Coeficiente determinación $r^2 = 0{,}924$: la ecuación de la recta representa al 92,4% de los puntos.

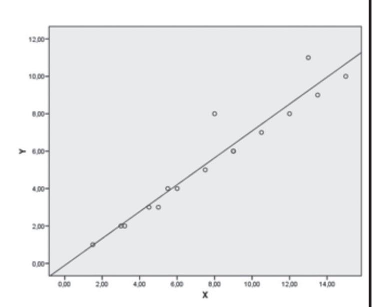


Diagrama de dispersión con ajuste de una recta.

Medida de asociación: el test de regresión lineal genera un valor de **p** para la constante de la ecuación de la recta «**a**» –en general: esta constante carece de interés– y un valor de **p** para la pendiente de la recta «**b**», que es lo realmente importante. Este valor de **p** nos informará de si el efecto que ejerce el incremento en 1 unidad de la variable independiente sobre la dependiente es, o no, significativo.

Medida del efecto: valor que toma la pendiente de la recta «**b**» en la ecuación de la recta.

Medida de la precisión: intervalo de confianza del 95% de la pendiente de la recta.

Correlación de Pearson

Objetivo: estudiar la posible asociación entre dos variables cuantitativas simétricas, es decir, sin que se plantee la dependencia o independencia de las mismas –ejemplo: estudio de la relación talla y peso–.

En este modelo, debido a esa simetría, tiene sentido estimar dos rectas: una que permite predecir la variable **X** en función de **X´** y otra que fijará el valor de **X´** conociendo el de **X**.

Ejemplo:

Edad del padre respecto a la de la madre R_{mp}

Edad de la madre respecto a la del padre R_{pm}

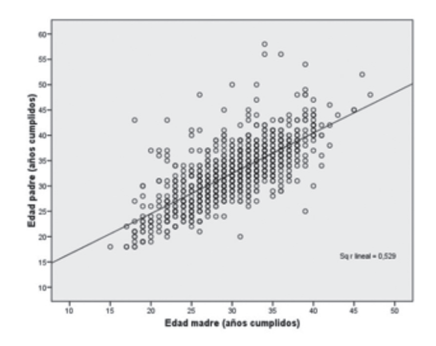


Figura 12. Diagrama de dispersión con ajuste de una recta de la edad del padre respecto a la de la madre R_{mp}

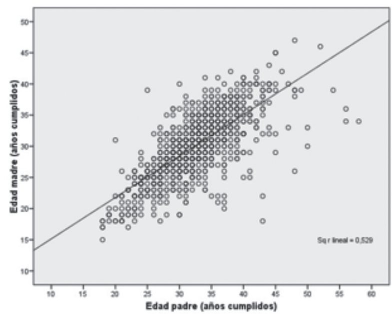


Figura 13. Diagrama de dispersión con ajuste de una recta de la edad de la madre respecto a la del padre R_{pm}

Condiciones de aplicación: ambas variables han de distribuirse según una ley normal por lo que se empleará el test de Shapiro-Wilk, si $n<30$; o el de Kolgomorov-Smirnov, si $n \geq 30$.

Medida de asociación: se obtiene un valor de **p** que informa si existe una relación lineal estadísticamente significativa –si $p<0,05$–, o no.

Medida del efecto: se valora el coeficiente de correlación lineal de Pearson «**r**» que puede tomar valores desde 1 hasta –1. En este caso no se emplea la pendiente de la recta de regresión «**b**» por depender de las unidades de medida. El efecto valora el % de incremento o decremento de una variable **X** cuando se incrementa **X´** –relación directa o inversa, respectivamente–; o el incremento o decremento de **X´** cuando se incrementa **X** –relación directa o inversa, respectivamente–. Cuando la relación es inversa «**r**» se ve precedido de un signo negativo (**–**). Cuando **r = 0** se significa la ausencia de relación y se obtendrá la representación gráfica de una recta horizontal al eje de abscisas.

Medida de precisión: este test no calcula el intervalo de confianza del 95% del coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Correlación de Spearman

Objetivo: es una prueba no paramétrica para estudiar la posible asociación lineal entre dos variables cuantitativas simétricas, es decir, sin que se plantee la dependencia o independencia de las mismas.

Condiciones de aplicación: al menos una de las variables no se distribuye según una ley normal para lo que se empleará el test de Shapiro-Wilk, si $n<30$; o el de Kolgomorov-Smirnov, si $n \geq 30$.

Medida de asociación: se obtiene un valor de **p** que informa si existe una relación lineal estadísticamente significativa con $p<0,05$, o no.

Medida del efecto: este test no paramétrico proporciona un coeficiente de correlación ordinal de Spearman «**r**» que puede tomar valores desde 1 hasta –1. En este caso, al igual que la correlación lineal de Pearson, no se emplea la pendiente de la recta de regresión «**b**» por depender de las unidades de medida. El efecto valora el % de incremento o decremento de una variable **X** cuando se incrementa **X´** –relación directa o inversa, respectivamente–; o el incremento o decremento de **X´** cuando se incrementa **X** –relación directa o inversa, respectivamente–. Cuando la relación es inversa «**r**» se ve precedido de un signo negativo (**–**). Cuando **r = 0** se evidencia la ausencia de relación y en su representación gráfica se obtendrá una recta horizontal al eje de abscisas.

Medida de precisión: este test no genera un intervalo de confianza para el coeficiente de correlación ordinal.

Relación entre variables categóricas: prueba de χ^2

Objetivo: estudiar la relación entre dos variables cualitativas con dos categorías o más a través de la prueba de significación **c^2** de Pearson. Este test se basa en medir la discrepancia entre las frecuencias de las categorías de las variables obtenidas y las esperadas. Para ello se generan tablas de contingencia **M x N**. Si hubiera asimetría entre las variables –dependencia de una sobre la otra– se recomienda situar:

– La variable independiente en las filas.

– La variable dependiente en las columnas.

Condiciones de aplicación: que todas las frecuencias esperadas de cada categoría –cada casilla de la tabla de contingencia– sean ^{3} 5. Las frecuencias esperadas de cada casilla se definen como:

$$e_i = \frac{n \ total \ fila \ i \cdot n \ total \ columna \ j}{n \ total}$$

En el caso de encontrar casillas con frecuencias esperadas <5, las únicas soluciones serían: o aumentar el tamaño muestral; o agrupar categorías de las variables cualitativas.

Si se encuentran en alguna casilla frecuencias esperadas <5 en tablas 2x2 –estudio de la asociación entre dos variables dicotómicas– no se puede utilizar la agrupación de categorías. Se recurrirá entonces a la denominada *prueba exacta de Fisher*.

Medida de asociación: el contraste de hipótesis se verifica a través del estadístico $\mathbf{x^2}$ que da lugar a un valor de **p** que, si es <0,05, indica que existe una diferente distribución de frecuencias estadísticamente significativa.

Medida del efecto. La medida de la intensidad de la relación entre dos variables categóricas depende del número de categorías de las variables a comparar y del diseño del estudio. Se emplearán, por tanto, cuando:

Ejemplo. Se desea conocer si la distribución de partos a lo largo de la semana es igual en los centros privados y en los públicos. -variable independiente dicotómica: Centro sanitario; variable dependiente politómica: días de la semana-

	S y D	M, X y J	L y V	Total
Centro privado	60	230	200	490
Centro público	196	415	310	921
Total	256	645	510	1400

Resultado: χ^2=19,16; p<0,001. Existe una distribución de partos a lo largo de la semana diferente según se produzcan en un centro privado o en uno público.

1. Al menos una variable categórica con más de dos categorías: la diferencia de las frecuencias relativas de cada categoría respecto de otra.

2. Ambas variables dicotómicas. Se emplearán *razones* que cuantifican la relación de un n.º frente a otro:

Ejemplo.

$$R_1 = \frac{sanos}{enfermos} = \frac{167}{67} = 2,49$$; hay 2,5 veces más individuos sanos que enfermos

$$R_2 = \frac{sanos}{enfermos} = \frac{53}{278} = 0,19$$; hay un 81% menos sanos que enfermos (1- 0,19=0,81)

Para el cálculo de estas razones se sitúan las frecuencias de las categorías dicotómicas (a, b, c y d) según la siguiente tabla de contingencia:

Tabla general de contingencia representando una variable independiente frente a otra dependiente

		Efecto Desenlace	
		Sí	No
Exposición Intervención Tratamiento	Sí	a	b
	No	c	d

– Estudios transversales: las razones de prevalencia (**RP**)

$$RP = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{P_{expuestos}}{P_{no\,expuestos}}$$

Siendo P el valor de la prevalencia: número de eventos o desenlaces positivos en un momento determinado frente al total.

– Estudios de cohortes: los riesgos relativos (**RR**).

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{IA_{expuestos}}{IA_{no\,expuestos}}$$

Siendo **IA** la incidencia acumulada: número de nuevos eventos o desenlaces positivos frente al total en un periodo de tiempo establecido.

– Estudios de casos y controles: las odds ratio (**OR**).

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

Para que el cálculo de estas estimaciones coincida con los resultados de las aplicaciones informáticas al uso, es importante considerar que la codificación de las variables dicotómicas en las hojas de cálculo empleadas ha de ser:

Codificación recomendada para variables dicotómicas

	Codificación	
	1	**2**
Exposición	Sí	No
Intervención	Sí	No
Tratamiento	Principio activo	Placebo o control

Medida de precisión: se emplearán los intervalos de confianza del 95% de las estimaciones del riesgo: **RP**, **RR** y **OR**. Generalmente su cálculo lo efectúan los programas informáticos, pero se pueden realizar manualmente con las siguientes fórmulas:

IC95% del RP o RR	IC95% de la OR
$e^{\ln(RR \text{ ó } RP) \pm 2\sqrt{\frac{a}{a+b}+\frac{c}{c+d}}}$	$e^{\ln(OR) \pm 2\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$

Ejemplo. Se desea conocer el riesgo de padecer una determinada enfermedad por la exposición a un factor de riesgo en un estudio de casos y controles, obteniendo los siguientes resultados:

		Casos	Controles
Exposición al factor de riesgo	Sí	75	40
	No	51	100

Medida de asociación a través del test de contraste **c^2**: **p**<0,001.

Medida del efecto: **OR**=3,67; hay 3,7 veces más riesgo de padecer la enfermedad entre los individuos expuestos que en los no expuestos al factor de riesgo.

Medida de precisión: **IC95%** de la **OR**: 2,2 a 6,1. El riesgo de padecer la enfermedad del 95% de los expuestos sería de 2,2 a 6,1 veces el de los no expuestos (**p**<0,001).

Relación entre una variable categórica ordinal y una respuesta binaria: prueba de x^2MH de Mantel-Haenszel

Objetivo: estudiar la exposición definida por una variable categórica ordinal -variable independiente- y una respuesta binaria –variable categórica–. En este caso lo que interesa no es saber si la distribución de frecuencias es diferente –para ello se emplearía la prueba **c^2** de Pearson; o la prueba exacta de Fisher si ambas fueran

dicotómicas– sino conocer si presentan una tendencia lineal ascendente o descendente.

Medida de asociación: el contraste de hipótesis se verifica a través del estadístico **x^2MH** de Mantel-Haenszel que da lugar a un valor de **p**. Si $p < 0,05$ indicaría que existe una relación lineal de frecuencias estadísticamente significativa. Cuando los datos presentan tendencia lineal esta prueba es más potente que la **c^2** de Pearson.

Medida del efecto: al igual que la prueba **c^2** de Pearson se pueden calcular las razones de prevalencia (**RP**), el riesgo relativo (**RR**) y la odds ratio (**OR**) dependiendo del diseño del estudio –prevalencia, cohortes o casos-controles, respectivamente–. Para su cálculo se toma como referencia normalmente la primera categoría de la variable categórica ordenada y frente a la cual se estiman los riesgos del resto de las categorías.

Medida de precisión: se calculan los **IC95%** de las **RP**, **RR** y **OR,** igual que para la prueba **c^2** de Pearson.

Ejemplo: se desea conocer si a medida que aumenta la edad se incrementa la presencia del síndrome metabólico

		Síndrome metabólico	
		Sí	No
Grupos etarios	30 a 40 años	15	185
	41 a 50 años	23	177
	51 a 60 años	42	158
	61 a 70 años	55	145
Valor del estadístico χ^2TL de Mantel-Haenszel= 34,39 con una $p<0,001$			
Grupos etarios	Razones de prevalencia (RP) respecto al grupo de 30 a 40 años	IC95%	
30 a 40 años			
41 a 50 años	1,53	0,8 a 2,8	
51 a 60 años	2,8	1,6 a 4,9	
61 a 70 años	3,7	2,1 a 6,3	

Análisis multivariante

En el terreno de la investigación experimental se estudia el efecto de una variable independiente, manipulada por el investigador, sobre otra dependiente. Este tipo de trabajos, si están bien diseñados,

permiten controlar el efecto de terceras variables sobre la relación objeto del estudio merced a la *aleatorización*.

No ocurre lo mismo en los estudios observacionales. En estos no existen garantías de control de otras variables que pudieran influir en la relación entre una exposición y una respuesta. Podrían actuar: modificando la intensidad de esa asociación –variables de interacción o modificadoras del efecto–, podrían hacerla desaparecer, o lograrían probarla, incluso, aunque no existiera –variables de confusión–.

Para controlar este problema la estadística ofrece una herramienta de valor excepcional: *el análisis multivariante*.

Modelo de regresión lineal múltiple

Objetivo: es una técnica empleada en investigación no experimental que permite controlar el efecto de una variable independiente (**X**) cuantitativa o categórica, sobre otra dependiente (**Y**) cuantitativa, controlando el efecto de otras variables introduciéndolas también dentro de en un modelo de regresión lineal. Esto permite explorar un conjunto de variables explicativas, indicando cuales lo son y cuales no, a la hora de poder predecir la variable dependiente cuantitativa.

Para ello se empleará una función de la recta:

Con variables de confusión: $x_1, x_2, \ldots, x_i$

$$y = a + b \cdot x + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \ldots b_i \cdot x_i$$

Con una variable de interacción: x_1

$$y = a + b \cdot x + b_1 \cdot x_1 + \delta_1 \cdot x \cdot x_1 + \ldots$$

Condiciones de aplicación:

- Las variables que han de formar parte del modelo, se elegirán previamente realizando un análisis bivariado entre cada una de ellas y la variable dependiente del estudio. Serán candidatas, para el modelo múltiple, aquellas que obtengan en los correspondientes test de contraste bivariado una $p<0{,}250$ (Bendel y Afifi, 1977). Para el caso de interacciones, aspirarán a mantenerse dentro del modelo aquellas que obtengan un valor de $p<0{,}100$ en el análisis bivariado (Bendel y Afifi, 1977).

  Para la selección de las variables que han de ser introducidas en el modelo hay que considerar: incluir las de mayor

importancia clínica y las que se puedan interpretar mejor desde el punto de vista clínico; excluir las que se miden de forma subjetiva y poco fiable; y, finalmente, si hay variables que miden aspectos parecidos, se utilizarán las más fáciles de valorar y de más bajo coste.

- La variable dependiente tiene que distribuirse según una ley normal para lo que se empleará el test de Shapiro-Wilk, si n<30; o el de Kolgomorov-Smirnov, si n≥30.

- Las variables independientes cuantitativas no precisan cumplir ningún supuesto.

- Las variables independientes categóricas han de entrar en el modelo ya codificadas, mediante las denominadas *variables ficticias* que también se conocen como *dummys*. Entrarán codificadas:

  - Binarias o dicotómicas: como 0 y 1 –p. ej.: fumador = 1; no fumador = 2–.

  - Politómicas –con más de 2 categorías–: las variables con **c** categorías entran igualmente codificadas entran en el modelo por **c-1** variables binarias. La codificación más sencilla es hacerlo frente a una categoría de referencia.

Ejemplo: Si se quisiera introducir el tabaquismo con 3 categorías: no fumador, 1 a 20 cigarrillos/día y >20 cigarrillos/día, lo más sencillo sería realizarlo frente a una categoría de referencia, en este caso los no fumadores. La codificación se efectuaría de la siguiente manera:

Categorías de la variable politómica tabaquismo (c)	Variables introducidas en el modelo (c-1 variables binarias)	
	TAB_1	TAB_2
No fumador	0	0
1 a 20 cigarrillos/día	1	0
>20 cigarrillos/día	0	1

$$Y = a + b \cdot X + b_1 \cdot TAB_1 + b_2 \cdot TAB_2 + ...b_i \cdot x_i$$

Siendo: Y la variable dependiente del estudio y X la independiente cuyo efecto se pretende estudiar. Para determinar el valor de Y en los no fumadores la variable TAB_1 y TAB_2 desaparecería de la función

por valer en ambos casos 0. Si la predicción se efectuara con los fumadores 1 a 20 cigarrillos/día solo se aparecería TAB_1; y en los >20 cigarrillos/día solo afectaría a la función la variable TAB_2.

Medida de asociación: la técnica de regresión lineal múltiple genera un valor de **p** para la constante de la ecuación de la recta «**a**» -en general, esta constante carece de interés- y un valor de **p** para cada uno de los coeficientes $\mathbf{b_i}$, que es lo realmente importante. Estos valores de **p** nos informarán de si el efecto que ejerce el incremento en una unidad de cada variable independiente sobre la dependiente es, o no, significativo. Tan solo permanecerán en el modelo definitivo aquellas variables que obtengan para sus coeficientes $\mathbf{b_i}$ un valor de $p<0,05$.

Medida del efecto: se efectúa mediante el *coeficiente* $\boldsymbol{b_1}$, que simboliza el cambio esperado en la variable dependiente **Y** cuando se incrementa en una unidad la variable independiente $\mathbf{X_1}$, en tanto que el resto de las variables independientes $\mathbf{X_i}$ permanecen constantes –cuantitativas o categóricas codificadas mediante variables ficticias–. En el caso de las variables de interacción su efecto se valora por el término $\mathbf{d_i}$.

A la función de regresión lineal múltiple le corresponde un coeficiente de determinación $\mathbf{R^2}$. Este valor indica qué porcentaje de la variación de la variable **Y** explica la ecuación de regresión múltiple propuesta.

Medida de precisión: intervalo de confianza del 95% de cada uno de los coeficientes $\mathbf{b_i}$ y $\mathbf{d_i}$.

Modelo de regresión logística

El modelo de regresión lineal múltiple permite estudiar el efecto de una variable independiente, cuantitativa o categórica, sobre una variable dependiente cuantitativa **Y**, controlando la acción de otras variables.

El modelo de regresión logística se plantea cuando la variable dependiente es binaria.

Al igual que el modelo de regresión múltiple, esta relación se puede diseñar con dos visiones, la predictiva y la explicativa:

- Predicción de la variable dependiente **Y** a través de varias variables independientes cuantitativas o categóricas.

– Explicar la relación entre una variable dependiente dicotómica **Y** y otra independiente **X** cuantitativa o categórica, controlando el efecto de otras variables $\mathbf{X_i}$, también cuantitativas o categóricas.

Ejemplo.

Predecir la hipertensión arterial sistólica **Y** –variable dicotómica–, a partir del IMC, la edad, el tabaquismo y el ejercicio.

Explicar el efecto del tabaquismo sobre la hipertensión arterial sistólica **Y** –variable dicotómica– controlando la acción del IMC, la edad y el ejercicio.

Para ello se emplea la función matemática *ecuación de regresión logística*:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \cdot x)}}$$

Dentro de esta función matemática caben, al igual que en la regresión lineal múltiple, variables de confusión y de interacción con sus correspondientes coeficientes:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \cdot x + b_2 \cdot x_2 + \delta \cdot x \cdot x_2 + \ldots)}}$$

El término $(b_0+b_1.x+b_2.x_{2+}d.x.x_2+\ldots)$ se denomina *logit*

Medida de asociación: la técnica de regresión logística genera un valor de **p** para la constante de la ecuación «$\mathbf{b_0}$» –en general, esta constante carece de interés– y un valor de **p** para cada uno de los coeficientes $\mathbf{b_i}$ y $\mathbf{d_i}$, que es lo que realmente importa. Estos valores de **p** informarán de si el efecto que ejerce el incremento en una unidad de cada variable independiente sobre la dependiente es, o no, significativo. Únicamente permanecerán en el modelo definitivo las variables que obtengan para sus coeficientes un valor de $p<0,05$.

Medida del efecto: el efecto que ejercen las distintas variables **X** del modelo sobre la variable dependiente dicotómica **Y**, corre a cargo de los coeficientes e^{b_i} –exponencial de **b** que es una **OR**–. Para su cálculo se emplean programas estadísticos como el **SPSS**®. En él se pueden introducir las variables una a una y ver su efecto sobre **Y** –«método hacia delante»–; u otro método, más recomendable, introduciéndolas todas al tiempo para que sea el programa informático el que «saque» del modelo aquellas cuyo efecto no sea estadísticamente significativo, es decir, una $p>0,05$ –«método

hacia atrás»–. Al final quedará un único modelo con las variables independientes que sí afecten de forma significativa a la variable dependiente dicotómica **Y** (p<0,05).

Medida de precisión: intervalo de confianza del 95% del valor exponencial de cada uno de los coeficientes $\mathbf{b_i}$ –valor representado en los programas estadísticos como el **SPSS®** como **Exp (B)**–.

Ejemplo. Estudio del efecto sobre la presencia del síndrome metabólico (dicotómica) de las concentraciones séricas de ácido úrico y proteína C reactiva

								I.C.95% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Significación. (valor de p)	EXP(B)	Inferior	Superior
Paso 1(a)	Ácido úrico	,723	,076	90,856	1	0,000	2,060	1,775	2,389
	Proteína C reactiva	,033	,019	2,981	1	0,084*	1,034	,995	1,074
	Constante	-6,502	,522	155,192	1	0,000	,002		

*A veces sucede que aunque el efecto de una variable como la proteína C reactiva no sea estadísticamente significativo (p=0,084) es el criterio del investigador el que prevalece para mantenerla en el modelo.

Estudios de supervivencia

Los análisis de supervivencia incluyen técnicas estadísticas no paramétricas para realizar estudios del tiempo transcurrido entre acontecimiento inicial y el final, que se puede presentar en unos determinados sujetos de una población, durante un periodo de observación.

Se le llama estudio de supervivencia ya que, cuando se empezó a utilizar, el acontecimiento que se pretendía cuantificar era el fallo de una acción o la muerte del sujeto. Actualmente se utiliza para estudiar el efecto de un tratamiento en el que el acontecimiento esperado es la recuperación del paciente, o el tiempo en el que ha permanecido sin recidiva después del tratamiento. En conclusión, este tipo de estudios permite valorar el tiempo trascurrido desde un momento determinado hasta que se produce un acontecimiento final.

Cada individuo es seguido durante un periodo de tiempo determinado, no necesariamente igual al de otros sujetos. En cada uno

se registra el tiempo transcurrido entre una observación inicial, en la que no aparecía el *evento* a estudio –p. ej.: muerte, curación, fallo de una prótesis, etcétera– hasta la observación final, momento en el que se registra si se ha producido, o no, el mismo.

En los estudios de supervivencia se establece:

- Duración variable del seguimiento: los individuos se incorporan al estudio, en general, en momentos diferentes. Se registra es la duración del seguimiento de cada uno, desde su fecha de inicio hasta su última observación, anotando si se ha producido o no el suceso estudiado.

- Observaciones o tiempos incompletos: se denominan *datos censurados*. Los estudios de supervivencia poseen la cualidad, frente a los de contraste de hipótesis, de poder incorporar la información de la última observación de los datos censurados.

- Cuando se cierra el tiempo de observación hay sujetos que todavía no han manifestado el evento terminal, calificados de sujetos retirados «vivos».

- Pérdida del contacto con determinados individuos no relacionada con el estudio como: defunción, cambio de domicilio, etcétera, calificados de sujetos «perdidos».

Es importante diferenciar los retirados «vivos» y los sujetos «perdidos». Si el número de individuos perdidos es muy elevado se puede producir un sesgo tal que se invaliden las conclusiones extraídas del estudio.

Los modelos de análisis de supervivencia consideran solo un estado terminal. Para realizar este tipo de estudio solo se emplean dos variables: los pares de valores **(t_i; c_i)**, siendo: **t_i** el tiempo de participación o seguimiento del sujeto **i**; y **c_i** una variable dicotómica que toma los valores **1** o **0** según se halla producido, o no, respectivamente, el evento.

La *curva de supervivencia* se emplea para describir gráficamente la evolución. Representa la evolución de un grupo de individuos desde su estado inicial hasta su estado final. En el eje de abscisas se representa la variable *tiempo de observación* y en el de ordenadas la *supervivencia acumulada*, también llamada *probabilidad acumulada de supervivencia* o *probabilidad de supervivencia* (**S**).

Método descriptivo de Kaplan-Meier. Análisis de la supervivencia

Estima la probabilidad de supervivencia en cada momento determinado ($\hat{S}$). Al principio la probabilidad de supervivencia es de 1 (100%). Conforme se producen los eventos esta supervivencia disminuye –supervivencia acumulada– (ver ejemplo en Variablesabla 38). La estimación de la supervivencia en un tiempo $\mathbf{t_j}$ se realiza por la ley multiplicativa, es decir, multiplicando la probabilidad de sobrevivir hasta un tiempo anterior $\mathbf{t_{j-1}}$ por la probabilidad condicionada de sobrevivir en un tiempo $\mathbf{t_i}$ después de haber sobrevivido un tiempo $\mathbf{t_{j-1}}$ (**i** = cada uno de los sujetos del estudio; **j** = cada tiempo de supervivencia diferente). Se representa gráficamente mediante la correspondiente curva de supervivencia (ver figura 14 A).

El estadístico de la tendencia central más adecuado para este tipo de estudios es la mediana. Es el valor del tiempo, con probabilidad de supervivencia del 50%. Se calcula posteriormente la precisión de este índice de posición para un intervalo de confianza del 95% (ver ejemplo en tabla 39).

Tabla 38. Tabla de supervivencia por el método de Kaplan Meier

	Tiempo (días)	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		N.º de eventos acumulados	N.º de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	60,000	Éxitos	,971	,029	1	33
2	99,000	Éxitos	,941	,040	2	32
3	100,000	Éxitos	,912	,049	3	31
4	129,000	Éxitos	,882	,055	4	30
5	146,000	Éxitos	,853	,061	5	29
6	183,000	Éxitos	,824	,065	6	28
7	213,000	Vivo	.	.	6	27
8	226,000	Vivo	.	.	6	26
9	270,000	Éxitos	,792	,070	7	25
10	300,000	Éxitos	,760	,074	8	24
11	304,000	Éxitos	,729	,078	9	23
12	355,000	Éxitos	,697	,080	10	22
13	375,000	Éxitos	,665	,083	11	21
14	397,000	Éxitos	,633	,085	12	20
15	456,000	Vivo	.	.	12	19
16	479,000	Éxitos	,600	,086	13	18

17	487,000	Éxitos	,567	,088	14	17
18	543,000	Vivo	.	.	14	16
19	600,000	Vivo	.	.	14	15
20	676,000	Vivo	.	.	14	14
21	709,000	Éxitos	,526	,090	15	13
22	713,000	Vivo	.	.	15	12
23	734,000	Vivo	.	.	15	11
24	777,000	Vivo	.	.	15	10
25	780,000	Éxitos	,474	,095	16	9
26	803,000	Éxitos	,421	,098	17	8
27	876,000	Vivo	.	.	17	7
28	1000,000	Vivo	.	.	17	6
29	1111,000	Vivo	.	.	17	5
30	1200,000	Vivo	.	.	17	4
31	1232,000	Vivo	.	.	17	3
32	2000,000	Vivo	.	.	17	2
33	2000,000	Vivo	.	.	17	1
34	3121,000	Vivo	.	.	17	0

Tabla 39. Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Media(a)				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1542,802	262,242	1028,807	2056,796	780,000	207,033	374,215	1185,785

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Método descriptivo actuarial para el análisis de la supervivencia

El método actuarial es conocido, también, como el método de las *tablas de vida*. Consiste en agrupar a los individuos participantes en intervalos de tiempo; y calcular las probabilidades de supervivencia para cada uno de esos intervalos ($\hat{S}$) (Tabla 40). Al final de la tabla se calcula la mediana de supervivencia, de forma igual a la empleada en el método de Kaplan Meier.

Se considera el método de elección para muestras grandes. Precisa de un número mínimo de 10 «supervivientes», en cada intervalo

de tiempo, para presentar una curva clara de supervivencia (Figura 14.B), y una tabla de muy fácil interpretación. Para su utilización se ha de cumplir el *supuesto actuarial*, que consiste en suponer que los sujetos con tiempos incompletos –retirados vivos y perdidos– se distribuyen por igual dentro del intervalo. La amplitud de los intervalos de tiempo –generalmente regulares–, es elegida libremente empleando un programa informático adecuado a las necesidades del estudio. No hay aplicaciones estadísticas que permitan crear intervalos desiguales.

Para calcular el IC95% de cada una da las probabilidades acumuladas de supervivencia hay que recurrir a la fórmula:

$$\hat{S}(t_k) \pm 2 \cdot \hat{EE}(t_k)$$

Siendo: $\mathbf{t_k}$ cada uno de los intervalos de tiempo; y $\mathbf{EE(t_k)}$ el error estándar de cada uno de esos intervalos, calculados en la tabla de vida del método actuarial (tabla 40).

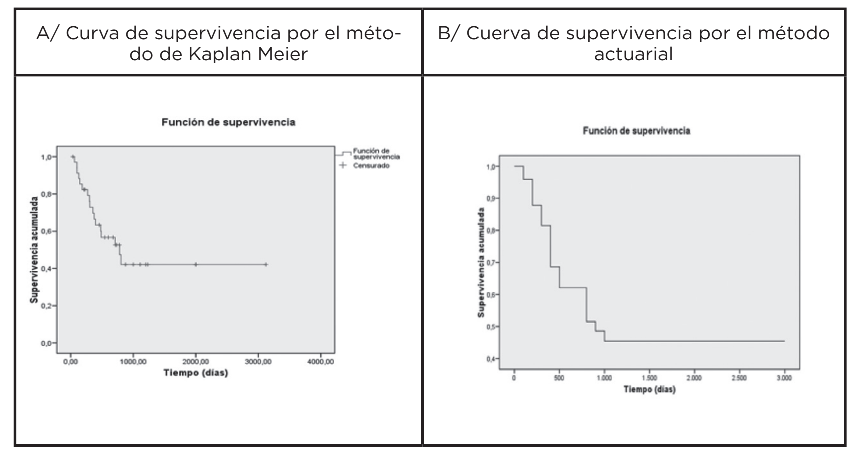


Figura 14. Curvas de supervivencia

Prueba de Mantel-Haenszel. Comparación de curvas de supervivencia

Es posible determinar si dos o más proporciones de supervivencia son diferentes, así como cuantificar la magnitud de esa divergencia. Entre las pruebas existentes la más utilizada es la de Mantel-Cox –más conocida como «*Log Rank Test*» o prueba de Mantel-Haenszel–.

Se parte de la hipótesis nula $\mathbf{H_0}$: la mortalidad esperada entre los grupos a comparar es la misma.

Tabla 40. Ejemplo de la tabla de mortalidad por el método actuarial(a) de un estudio de la mortalidad por un determinado proceso patológico

Momento de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Error típico de la proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error típico de la densidad de probabilidad	Tasa de impacto	Error típico de tasa de impacto
,000	50	1	49,500	2	,04	,96	,96	,03	,000	,000	,00	,00
100,000	47	0	47,000	4	,09	,91	,88	,05	,001	,000	,00	,00
200,000	43	2	42,000	3	,07	,93	,82	,06	,001	,000	,00	,00
300,000	38	0	38,000	6	,16	,84	,69	,07	,001	,000	,00	,00
400,000	32	1	31,500	3	,10	,90	,62	,07	,001	,000	,00	,00
500,000	28	1	27,500	0	,00	1,00	,62	,07	,000	,000	,00	,00
600,000	27	2	26,000	0	,00	1,00	,62	,07	,000	,000	,00	,00
700,000	25	3	23,500	4	,17	,83	,52	,08	,001	,000	,00	,00
800,000	18	1	17,500	1	,06	,94	,49	,08	,000	,000	,00	,00
900,000	16	1	15,500	1	,06	,94	,45	,08	,000	,000	,00	,00
1000,000	14	1	13,500	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
1100,000	13	1	12,500	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
1200,000	12	3	10,500	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
1300,000	9	0	9,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
1400,000	9	0	9,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00

Momento de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Error típico de la proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error típico de la densidad de probabilidad	Tasa de impacto	Error típico de tasa de impacto
1500,000	9	0	9,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
1600,000	9	1	8,500	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
1700,000	8	0	8,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
1800,000	8	0	8,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
1900,000	8	1	7,500	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2000,000	7	2	6,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2100,000	5	2	4,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2200,000	3	0	3,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2300,000	3	1	2,500	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2400,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2500,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2600,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2700,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2800,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00
2900,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,45	,08	,000	,000	,00	,00

(a) La mediana del tiempo de supervivencia es 852,2791

Objetivo: comprobar si la supervivencia provocada por una exposición, intencionada o no, es igual entre dos o más grupos.

Medida de asociación: la prueba de Mantel-Haenszel –basada en la prueba de χ^2 – compara los fallecimientos observados con los esperados en cada unidad o intervalo de tiempo. Empleando este test se obtiene un valor global para la **p**. Si $p<0{,}05$ se interpreta que existe una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa entre los grupos que se comparan.

Medida de efecto: la prueba de Mantel-Haenszel no valora el efecto, sino solo si está asociada o no una exposición con la supervivencia. Sin embargo, se puede realizar su estimación, para cada uno de los tiempos, calculando la diferencia dos a dos de las probabilidades de supervivencia acumuladas:

$$p_A - p_B = S_A(t_j) - S_B(t_j)$$

Siendo $\mathbf{t_j}$ un tiempo, o intervalo de tiempo, determinado.

Medida de precisión: se puede calcular el intervalo de confianza del 95% de esa diferencia si la muestra es grande –al menos diez individuos vivos en cada momento o intervalo de tiempo– empleando la siguiente fórmula:

$$IC95\%: \quad S_A(t_j) - S_B(t_j) \pm 2 \cdot EE$$

Siendo:

$$EE(p_A - p_B) = \sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A} + \frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}$$

$\mathbf{n_A}$ y $\mathbf{n_B}$: tamaños muestrales en el tiempo o intervalo de tiempo **j**.

Razón de riesgos

Objetivo: valorar la diferencia de eventos –muerte, recaídas, curación...– entre dos curvas de supervivencia.

Medida de efecto: Se denomina a esta estimación razón de riesgos –en inglés: «*hazard ratio*»– y se representa por **HR**.

La HR es una razón que viene definida por la fórmula:

$$HR = \frac{\dfrac{n\hat{I}\, eventos\ observados_{grupo\ A}}{n\hat{I}\, eventos\ esperados_{grupoA}}}{\dfrac{n\hat{I}\, eventos\ observados_{grupoB}}{n\hat{I}\, eventos\ esperados_{grupoB}}}$$

A nivel práctico, la razón de riesgos se calcula utilizando aplicaciones informáticas. Su cálculo permite valorar el efecto, determinando cuantas veces es mayor o menor el riesgo de presentar el evento a estudio entre, dos grupos de exposición.

Un estudio en el que se valorase una exposición sobre un desenlace –fallecimiento, curación, recaída...–, si no se tuviera en cuenta el tiempo, ni la presencia de datos censurados, sería un estudio de cohortes. En este caso, se calcularía el riesgo relativo (RR), valor que coincidiría con la HR.

Medida de precisión: aun cuando los programas estadísticos lo estiman de forma exacta, el intervalo de confianza del 95% de la razón de riesgos **HR**, se calcula de forma aproximada mediante la fórmula:

$$HR \cdot e^{\pm 2 \cdot EE}$$

Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox

Objetivo: identificar y valorar la relación, entre un determinado número de variables independientes explicativas, con la presencia de un evento –mortalidad, recidiva, curación...– –variable dependiente dicotómica codificada como: presencia = **1** y ausencia = **0**–. Es un modelo próximo al de regresión logística y se le conoce como «modelo de regresión de Cox».

Para ello se definen:

– La función de riesgo **h(t;X)**, o tasa de riesgo, de presentar el evento a estudio en un sujeto, con valores de las variables independientes **X** –que representa a las variables: x_1, x_2, ..., x_n–, en un momento determinado **t**:

$$h(t;X) = h_0(t) \cdot e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots + \beta_n x_n)}$$

Equivaldría al riesgo que tiene un individuo de «fallecer» en un momento determinado cuando las variables independientes toman unos valores concretos.

La llamada función de riesgo de referencia $h_0(t)$ corresponde a la función de riesgo de referencia cuando todas las variables independientes –predictivas– valen **0**. En este caso:

$$h(t;X=0) = h_0(t) \cdot e^0 = h_0(t) \cdot 1 = h_0(t)$$

– a función acumulada de riesgo: difiere de la función de riesgo **h(t; X)** en que no se evalúa el riesgo en un tiempo **t,** sino desde el inicio hasta un momento dado.

$$H(t;X) = H_0(t) \cdot e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots + \beta_n x_n)}$$

– a función de supervivencia: valora la probabilidad de sobrevivir en un momento **t** de los individuos con unos valores determinados para las variables explicativas **X**.

$$S(t;X) = e^{-H(t;X)}$$

O lo que es lo mismo:

$$-\ln S(t;X) = H(t;X)$$

Al igual que en el modelo de regresión múltiple y de regresión logística, en la regresión de riesgos proporcionales de Cox pueden plantearse dos ópticas: la predictiva –predicción del riesgo a través de variables independientes–; o la explicativa –que estudia la relación entre el riesgo y una variable independiente controlando el efecto de las otras–.

Condiciones de aplicación:

– No se precisa ninguna premisa en cuanto a la distribución de los tiempos de supervivencia.

– La contribución en el modelo de las diferentes variables explicativas –independientes– es la misma en cualquier momento del periodo en estudio.

– Supuesto de proporcionalidad: los distintos valores que toma la función de riesgo **h(t;X_A)** en un determinado periodo de tiempo para unos individuos con un valor de **X_A** determinado, **debe ser proporcional** al valor que toma **h(t;X_B)** para otros sujetos con otros patrones **X_B**.

– Supuesto log-lineal: se debe cumplir que la relación entre la función de riesgo **h(t;X)** y las variables explicativas ha de ser log-lineal, es decir, que aplicando logaritmos neperianos la tasa de riesgo se puede describir como un modelo de regresión múltiple:

$$\ln h(t;X=0) = \ln h_0(t) + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \ldots + b_n x_n$$

Al igual que ocurre en la regresión múltiple y en la regresión logística, las variables independientes categóricas, que participan en un modelo de regresión de riesgos proporcionales, entran a formar

parte del mismo codificadas como variables ficticias. Los sistemas de codificación son los mismos en los tres modelos.

La selección de variables que participarán en los modelos de regresión de riesgos proporcionales, el control de la confusión y el de la interacción, coinciden con lo expuesto anteriormente para los modelos de regresión logística.

Medida del efecto: Al igual que ocurre en el modelo de regresión logística, en el modelo de regresión de riesgos proporcionales el efecto viene determinado por los coeficientes e^{b_i} –exponencial de **b**, que es una **OR**–. Para su cálculo se emplean programas estadísticos como el SPSSâ. En este se pueden introducir las variables una a una y ver su efecto sobre la supervivencia –«método hacia delante»–; o un método, más recomendable, que es el introducirlas todas al tiempo, dejando al programa informático que «saque» del modelo aquellas cuyo efecto no sea estadísticamente significativo ($p>0,05$) –«método hacia atrás»–. Al final quedará un único modelo con las variables independientes que sí que afectan de forma significativa a la supervivencia, $p<0,05$.

Medida de precisión: intervalo de confianza del 95% del valor exponencial de cada uno de los coeficientes $\mathbf{b_i}$, valor representado en los programas estadísticos, como el SPSS®, como **Exp (B)**.

Pruebas diagnósticas. Curva ROC

La presencia o ausencia de enfermedad se puede evidenciar mediante estudios pertinentes tales como radiológicos, analíticos, anatomopatológicos, etc. Pero en la práctica habitual se recurre a la utilización de otros indicadores, como la apreciación de los síntomas, u otras exploraciones físicas, que permiten el diagnóstico del proceso patológico sometido a estudio.

Se consideran adecuadas las pruebas diagnósticas cuando permiten detectar en los individuos la ausencia o presencia de una enfermedad determinada. Lo ideal sería que estas pruebas permitieran clasificar enfermos a cuantos tuvieran la enfermedad; y como sanos a aquellos en los que estuviera ausente. Sin embargo, todas las pruebas pueden inducir a de error. Valorar esta posibilidad es el principal objetivo del *estudio de pruebas diagnósticas*.

La validez de una prueba diagnóstica se verifica aplicando dos conceptos fundamentales: la *sensibilidad* y la *especificidad*. Los errores de la prueba se denominarán: falsos *positivos* o *falsos negativos*.

Objetivos: conocer la validez de una prueba diagnóstica para detectar la presencia o ausencia de enfermedad ya establecida por una prueba diagnóstica de referencia o *gold standard*. Para ello se definen:

1. Sensibilidad: porcentaje de diagnósticos positivos obtenidos con la prueba que se ensaya entre los individuos realmente enfermos.

$$S = \frac{\textit{verdaderos positivos}}{\textit{total de enfermos}}$$

2. Especificidad: porcentaje de diagnósticos negativos obtenidos con la prueba a ensayo entre los individuos sanos.

$$E = \frac{\textit{verdaderos negativos}}{\textit{total de sanos}}$$

3. Falsos positivos: sujetos sanos clasificados como enfermos. A este error se le denomina **Error** α.

4. Falsos negativos: sujetos enfermos clasificados como sanos. A este error se le denomina **Error** β.

Cuando el resultado de la prueba diagnóstica a estudio es binario –sano/enfermo– se puede representar este, frente a la prueba de referencia, utilizando una tabla de contingencia (Pérdida de repertorio, menor actividad, anorexia, retención de orinaabla 41):

Tabla 41. Tabla de contingencia de una prueba diagnóstica frente a otra de referencia

		Prueba diagnóstica de referencia «Gold standard»	
Prueba diagnóstica a estudio		Enfermos	Sanos
	Enfermos	Enfermos	Falsos positivos
	Sanos	Falsos negativos	Sanos

Cuando la prueba diagnóstica produce un resultado numérico, el punto de corte que se establezca sirve para discriminar a un individuo sano de otro enfermo –p. ej.: glucemia para diferenciar entre normoglucémicos y diabéticos–. Si el punto de corte es muy bajo: la prueba diagnóstica dará lugar a un número elevado de falsos positivos, aunque los enfermos se encuentren bien diagnosticados; si, por el contrario, el punto de corte es muy alto: la prueba diagnóstica ofrecerá un alto número de falsos negativos, lo que se traduce en un correcto diagnóstico de los sanos, pero con una importante cantidad de enfermos clasificados como sanos.

En definitiva, unos criterios con puntos de corte altos aumentan la especificidad y disminuyen la sensibilidad; criterios con puntos de corte bajos reducen la especificidad e incrementan la sensibilidad.

Dependiendo del tipo de proceso patológico puede interesar que una prueba sea más sensible que específica; o, bien, más específica que sensible. Así pues, se elegirá:

– Una prueba con alta sensibilidad:

– Cuando la enfermedad es grave pero curable.

– Un falso positivo no afecta seriamente al sano clasificado enfermo –ejemplo: enfermedad infecciosa grave pero con tratamiento antibiótico efectivo–.

– Una prueba con alta especificidad:

– Cuando la enfermedad es grave, incurable o de difícil curación.

– Un falso positivo afectaría gravemente a un individuo sano clasificado como enfermo.

– Es importante saber que no se padece la enfermedad –ejemplo: el síndrome de inmunodeficiencia adquirida–.

Existe una medida general de validez de una prueba diagnóstica aplicable al conjunto de puntos de corte posibles: la curva **ROC** (*Receiver Operating Characteristic*) o *curva de rendimiento diagnóstico*.

La curva **ROC** se obtiene calculando la especificidad y la sensibilidad para todos los puntos de corte. La sensibilidad –% de verdaderos positivos– se sitúa en el eje de ordenadas mientras que en el de abscisas se representa el complementario de la especificidad **1-E** -% de falsos positivos– (Pérdida de repertorio, menor actividad, anorexia, retención de orina Tabla 41).

La curva se obtiene uniendo con una línea los pares de valores **(1-E; S)** correspondientes a cada punto de corte elegido (figura 15).

Como se observa en la figura 15, el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad es el más cercano al ángulo superior izquierdo del gráfico.

Hasta aquí se ha estudiado la validez de una prueba diagnóstica. Para determinar su comportamiento, cuando se emplea en distintos

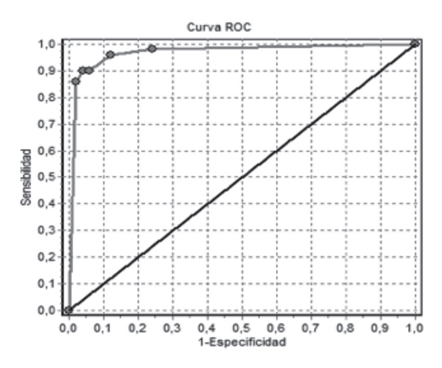


Figura 15. Curva ROC de la prueba diagnóstica de glucemia para distintos puntos de corte.

contextos clínicos, es necesario calcular sus *valores predictivos*. Esto se efectúa manejando la tabla 42.

Tabla 42. Tabla de contingencia para definir los valores predictivos positivos VPP y negativos VPN

		Prueba diagnóstica de referencia «Gold standard»	
		Enfermos	Sanos
Prueba diagnóstica a estudio	Enfermos	A	B Falsos positivos
	Sanos	C Falsos negativos	D
Total		A+C	B+D

Se definen como:

– Valor predictivo positivo, **VPP**: porcentaje de individuos enfermos de los diagnosticados como tales con la prueba diagnóstica a estudio. Presenta realmente la probabilidad condicionada de tener la enfermedad, si la prueba ha dado resultado positivo.

$$VPP = \frac{verdaderos\ positivos}{total\ de\ positivos} = \frac{A}{A+B}$$

Se elegirá una prueba diagnóstica con un **VPP** alto cuando el tratamiento de los falsos positivos pueda tener consecuencias importantes.

Es importante señalar que los **VP** dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudio. El **VPP** es menor cuando

se aplica a poblaciones con una prevalencia de enfermedad baja. Aparecerá gran número de falsos positivos si se realiza la prueba en una población predominantemente sana. Lo contrario ocurrirá si la prueba se realiza con una población con una alta prevalencia de enfermedad: disminuirá significativamente el número de falsos positivos.

– Valor predictivo negativo, **VPN**: porcentaje de individuos sanos diagnosticados como tales con la prueba diagnóstica a estudio. Es la probabilidad condicionada de no presentar la enfermedad si la prueba ha dado resultado negativo.

$$VPN = \frac{verdaderos\ negativos}{total\ de\ negativos} = \frac{D}{C+D}$$

Existe cierto paralelismo entre los test de hipótesis y las pruebas diagnósticas. Browner y Newman (1987) lo resumen en la tabla 43, adaptada por Doménech (2000).

Tabla 43. Paralelismo entre las pruebas de hipótesis y las pruebas diagnósticas

Pruebas de hipótesis	Pruebas diagnósticas
H0 verdadera	Ausencia de enfermedad
HA verdadera	Presencia de enfermedad
Rechazo de la H0	Resultado positivo de la prueba
Aceptación de la H0	Resultado negativo de a prueba
Potencia 1-b	Sensibilidad
Riesgo a	1-especificidad (% falsos positivos)
Error de tipo I	Falso positivo de la prueba
Error de tipo II	Falso negativo de la prueba
Valores predictivos del estudio	Valores predictivos
Probabilidad a priori de la hipótesis de investigación	Probabilidad a priori de la enfermedad

Bibliografía

Doménech J. M. *Fundamentos de Diseño y Estadística.* Barcelona: Signo; 2002.

Doménech J. M. *Métodos Estadísticos en Ciencias de la Salud.* Barcelona: Signo; 1997.

Doménech J. M. *Análisis Multivariante en Ciencias de la Salud. Modelos de regresión*. Barcelona: Signo; 1999.

Hulley SB, Cummings SR. *Diseño de la investigación clínica.* Baltimore, EE. UU. Ediciones Doyma, S.A., Barcelona, España, 1993, capítulos 7-9 y 11, 1986.

Stewart A. *Basic statistics and epidemiology. A practical guide.* Abingdon, United Kingdom. Radcliffe Medical Press, 2002.

ANEXOS

Constantes fisiológicas

Parámetros fisiológicos	Ratón	Rata	Cobayo	Conejo	Gato	Perro	Cerdo	Óveja
Peso adulto Macho Hembra	(g) 25-40 20-40	(g) 250-400 220-300	(g) 550-725 484-614	(kg) 4,5-5 4,5-6,5	(kg) 3-7 3-4	(kg) 6-80 6-60	(kg) 200-300 150-220	(kg) 50-70 40-60
Esperanza de vida (años)	1-2	2-3	5-6	5-6	10-17	10-15	14-18	10-15
Tasa cardiaca (/min)	300-800	300-500	230-380	130-320	100-120	80-150	60-90	70-80
Tasa respiratoria (/min)	100-200	70-110	42-104	30-60	20-40	20-30	8-18	12-25
Temperatura corporal (0C)	36,5-38	37,5-38,5	37,8-39,5	38,5-39,5	38-39,5	38-39	38-40	38,5-40
Núm. de cromosomas (2n)	40	42	64	44	38	78	38-40	54/60
Superficie corporal (cm2)	20 g: 36	50 g: 130 130 g: 250 200 g: 325	400 g: 565 800 g: 720	1270-3040				
Consumo alimento (g/100g/día)	4-5	12-20	20-35	5	8-10		8-10	
Cría inicio comer sólido (día)	10	12	4-5	21	21-28		12-15	8-10
Consumo agua (mL/100g/día)	15	10-12	10	5-10	Según dieta		2,6	3-15
Pubertad (semanas o meses) Macho Hembra	(s) 4-6 5	(s) 6 6-8	(s) 8-9 4-5	(m) 5 4	(m) 6,5-7 6-8	(m) 7-8 8-14	(m) 5-7 5-7	(m) 6-10 6-10
Edad reproducción Macho Hembra	(s) 6-8 8-10	(s) 10-11 10-14	(s) 8-10 9-11	(m) 6-10 5-9	(m) 10-12 >12	(m) 9-14 >12	(m) >7 >7	(m) >10 >10
Núm. hembras/macho cruces	3-4	3-4	5	5-8				
Ciclo estral (días)	4 (2-9)	4-5	14-18	n/a	15-18	120-240	18-24	14-24
Duración del estro (horas)	10-15	10-15	6-14	n/a	2-14	6-9-14	2(1-3)	1-2

Parámetros fisiológicos	Ratón	Rata	Cobayo	Conejo	Gato	Perro	Cerdo	Óveja
Mecanismo de ovulación	espontáneo	espontáneo	espontáneo	inducido	inducido	espontáneo	espontáneo	espontáneo
Tiempo de ovulación	8-12 h	8-11 h	10 h	10 h tras cubrición	Pocas horas tras cubrición	Tercio medio del estro	24-36 h tras inicio de estro	8-18 h antes final estro
Núm. medio de óvulos	10	10	3-4					
Tipo de placenta	Discoidal- hemoendotelial coroidea-decidual			Hemoendoterial	Endoteliocorial		epiteliocorial	sindesmocorial
Tiempo de implantación (días)	5	5	6	7				
Duración pseudogestación (d)	12	12-14		14-16				
Duración gestación (días)	19 (18-21)	21-23	68 (59-72)	29-35	60-65	63-67	110-118	144-155
Tamaño camada	6-12	6-15	1-6	4-10	3-5	3-6	11-16	1-2
Peso al nacer (g)	0,5-1,5	3-5	35-70	30-100	90-130	200-500	900-1600	
Peso al destete (gramos o kg) Macho Hembra	(g) 18-25 16-25	(g) 55-90 45-80	(g) 100-130 100-120	(kg) 0,8-1,5 0,6-1,5	(kg) 0,6-0,8 0,6-0,8	(kg) 1,5-4 1,5-4	(kg) 6-8 6-8	(kg)
Edad del destete (días)	21-28	21	15-28	35	42-49	56-70	28-49	28-56
Ovulación tras destete (horas)	2-3	8-10	10	10-12				
Composición leche(%/100 mL) Agua Grasa Proteína Lactosa	75 10-12 9 3	70-75 10-12 7-12 3-3,5		73,6 12,2 10,4 1,8	78,1 7,1 10,1 4,2	76,9 9,5 9,3 3,1	80,4 7,9 5,9 4,9	78,2/88 10,4/3,5 6,8/3,1 3,7/4,6
Glándulas accesorias macho	B,A,VG, P,CG	B,A,VG, P,CG	B,VG, P,CG	B,A,VG,P,CG	B,VG, P,CG	B,A,VG, P,CG	B,A,VG, P,CG	B,A,VG, P,CG
Volumen eyaculado (mL)		1-2	0,5	1 (0,5-6)		10(1-25)	150-500	1(0,7-2)
Espermatozoides eyaculados (106/mL)		5-6x105	2-160. x104	700	125 (4-540)		100 (25-300)	3000

Valores hematológicos de referencia

Parámetros hemato-lógicos	Ratón	Rata	Coba-yo	Conejo	Gato	Perro	Cerdo	Óvidos
Volumen sanguíneo (mL/kg)	76-80	50-65	69-90	60-70	45-75	83-101	100	58-66/ 55-80
Hemoglobina (g/100 mL)	14-17	14-18	12-15	12	12	10,5-20	11-13	11-13/ 8-12
Hemoglobina (g/L)	110-145	115-160	110-140	94-175	80-150	132-193	100-160	90-150/ 80-120
Hematocrito (vol. %)	39-49	36-48	38-48	42	24-55	37-55	41	32/34
Diámetro de hematíes (Qm)	5,5	6,5	7		6	7	6	4,8/4
Velocidad sedimenta-ción (mm) 1h/2h/24h	3/4-5/10	0,5-3/4 /10	1,5/3/20	1-3/2,5-4/ 25-50	4/10			
T de sangría (%)	50-60 s.	1-2 min.	30-40 s.	1 min.				
T de coagulación (%) min	90-180	2-4	2,5-3,5	5-8				
Eritrocitos (x106/mm3)				5,5-6,5	6-8	6-8	6-8	10-13/ 13-14
Leucocitos (x100/ mm3)	5-12	6-17	7-13	80-150	100-150	90-130	150-220	70-100/ 80-120
Neutrófilos (%)	10-40	18-36	18-60	45	55-60	65-70	30-35	25-30/ 35-40
Neutrófilos (X109/L)				3-5,2	7,5 (2,5-12,5)	7 (3,9-12)	4-7,5	2,4/3,2
Eosinófilos (%)	0-7	1-4	1-5	1	2-5		2-5	2-5
Basófilos (%)	0-1		0-3	2	<1	<1	<1	<1
Linfocitos (%)	35-90	62-75	55-88	50	30-35	20-25	55-60	60-65/ 50-55
Linfocitos (X109/L)				2,8-9	4 (1,5-7)	2,8 (1-4,8)	6-10	5 (2-9)
Monocitos (%)	0-3	1-6	1-2	3	5	5	5-6	5
Plaquetas (x103/mL)	250000	330000	400-500000	240	400-600 (x103)	200-500 (x103)	3503150	5003200
RBC (x1012/L)	9,1 (7,9-10)	5,4-8,5	5,2 (4,8-5,9)	6,5 (4,5-8,5)	7,5 (7-10)	6,8 (5,5-8,5)	6,5 (5-8)	12 (9-15)/ 13(8-18)
PCV (L/L)	0,37-0,46	0,37-0,49	0,43 (0,4-0,46)	0,4 (0,3-0,5)	0,37 (0,2-0,45)	0,45 (0,4-0,57)	0,42 (0,3-0,5)	0,35 (0,3-0,4)
Trombocitos (X109/L)	600-1200	450-885	450-630	180-750	190-400	145-440	300-700	250-750
WBC (X109/L)	5,0-13,7	4-10,2	3,8-13,5	4-13	12,5 (5,5-19,5)	11,5 (6-17)	16 (11-22)	8 (4-12)/ 9 (4-13)

Valores bioquímicos de referencia

Parámetros bioquímicos	Ratón	Rata	Cobayo	Conejo	Gato	Perro	Cerdo	Óvidos
Glucosa (mg/100 mL)	89 (63-176)	75 (50-135)	92 (82-107)	132 (78-155)	80-120	55-90	80-120	30-50/ 45-60
Glucosa (mmol/mL)	15 (9,7-18,6)	6,22 (4,7-7,3)	5,12 (4,9-5,3)	2,78-5,18	3,89-6,11	3,61-6,55	4,72-8,33	2,78-4,44/
Colesterol total (mg/100 mL)	64 (26-82)	27 (10-54)	30 (16-43)	20-83	90-110	125-250	100-250	100-150/ 55-200
Colesterol total (mmol/l)	1,89 (1,3-2,5)	1,79 (1,2-2,4)		0,14-1,86	2,46-3,37	3,5-6,99	0,93-1,4	1,34-1,97/ 2,07-3,37
Urea en sangre (mg/100 mL)	19,5 (14-28)	14,5 (5-29)	23,5 (9-32)					
Urea (mmol/l)	16,07 (12,2-20,6)	14,64 (11,4-19,3)	16,67 (15,3-18)	8,07-12,35	14,28-21,42	7,14-19,99	7,41-21,42	5,71-14,3/ 7,14-14,28
Ácido úrico en sangre (mg/100 mL)						0-0,5	0,05-1,95	0,05-2/ 0,3-1
Proteína total (g/100 mL)	6,2 (4-8,6)	7,6 (4,7-8,2)	5,2 (5-6,8)	5,4-7,5	7,58	6,2	6,3	5,38/ 6,67
Proteína sérica total (g/l)				61-67	54-78	54-71	79-89	60-79/ 64-70
Albúmina (g/100 mL)	3 (2,5-4,8)	3,7 (2,7-5,1)	2,6 (2,1-3,9)	2,5-4	4,01	3,57	2,03	3,07/ 3,96
Albúmina (g/l)	28 (21-34)	47 (33-49)	25 (24-27)	24-30	21-33	26-33	19-33	24-30/ 27-39
Globulinas (g/100 mL)	22 (18-32)	31 (24-39)		1,8-2,8	3,57	2,63	3,27	2,31-2,71
Globulinas (g/L)					26-51	27-44	53-64	35-57/ 27-41
GOT (AST) (UI/L)	139 (55-251)	64 (39-92)	47 (46-48)	47	26-43	23-66	32-84	264-350/ 167-513
GPT (ALT) (UI/L)	95 (28-184)	32 (17-50)	41 (38-45)	79	6-83	21-102	31-58	26-34/ 24-83
Fosfatasa alcalina (UI/L)	67 (28-94)	123 (39-216)	70 (66-74)	106-134	25-93	20-156	118-395	68-387/ 93-387
Transaminasas glutámicas (Mu/l)	36 (23-48)	63 (46-81)	(27-68)					
Transaminasas pirúvicas (Mu/l)	13 (2-24)	24 (18-30)	42 (25-59)					
Fosfatos alcalinos (Mu/l)	19 (10-28)	87 (57-128)	70 (55-108)					

Parámetros electrolíticos	Ratón	Rata	Cobayo	Conejo	Gato	Perro	Cerdo	Óvidos
Sodio (mmol/L)	148 (143-150)	147 (141-150)	123 (122-125)	140-142	147-156	141-152	135-152	139-152/ 142-155
Potasio (mmol/L)	6,3 (3,8-10)	6,2 (5,2-7,8)	4,7-5,3	5,25-5,35	4-4,5	4,37-5,35	4,4-6,7	3,9-5,8/ 3,5-5,4
Cloruros (mEq/l suero)				92-112	105-120	105-120	95-110	95-110/ 100-125
Cloro (mmol/L)	105 (96-111)	106 (99-114)	92-97	85-105,3	117-123	105-115	94-106	95-103/ 99-110
Bicarbonato (mmol/L)			22-24	47	17-21	18-24	18-27	20-25/
Fósforo inorgánico (mEq/L suero)				2,3-6,9	1,45-2,62	1,3-2,6	3,2-5,2	2-5,2
Fósforo (mmol/L)	3,08 (2,7-3,6)	2,95 (1,99-3,8)	1,71-1,72	1,19-1,49	1,45-2,62	0,84-2	1,71-3,1	1,62-2,36/ 4,37-4,87
Calcio (mmol/L)	2,9 (2,8-3)	3,05 (2,7-3,4)	2,4-2,67	1,46-3,6	1,55-2,55	2,25-2,83	1,78-2,9	2,88-3,2
Magnesio (mmol/L)		1,07-1,28	0,97-1,01	0,85-0,99	0,9	0,74-0,99	1,11-1,52	0,9-1,31

Bibliografía

1. Saiz Moreno, L. García de Osma, J. L. y Compaire Fernández, C. *Animales de laboratorio. Cría, manejo y control sanitario.* Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias (Colección monografías INIA n.º 39).

2. Zúñiga, J. M. Orellana, J. M. y Tur, J. A. *Ciencia y Tecnología del Animal de Laboratorio.* Textos universitarios UAH. Ciencias Sanitarias.

3. Datos obtenidos en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Servicio de Microbiología, Higiene y Sanidad Ambiental del Centro Militar de Veterinaria de la Defensa.

Tabla de conversión de grados centígrados a Fahrenheit

Conversión de grados centígrados a Fahrenheit

En el sistema métrico de grados centígrados o Celsius la temperatura de congelación y ebullición del agua son las referencias. En la

escala Fahrenheit, ambos estados se corresponden con 32º y 212º, lo que supone una diferencia de 180º Por lo tanto, cada grado en la escala Celsius es igual a 180/100 o 9/5 grados en la escala Fahrenheit.

Para convertir temperaturas en grados centígrados a Fahrenheit se multiplica, en primer lugar, los grados centígrados por 9/5, y a continuación se suma 32 para adaptar el equivalente en la escala Fahrenheit. Ejemplo: convertir 37°C a Fahrenheit:

37 x 9/5 = 333/5 = 66.6 // 66.6 + 32 = 98,6 ºF.

Una manera mental de hacer la conversión es duplicar los grados centígrados (multiplicar por 2), calcular el 10% de esa cantidad y restarlo de la misma.

Ejemplo: 37 ºC a Fahrenheit:

37x2 = 74. // 10% de 74 = 7,4. // 74 - 7,4 = 66,6 // 66,6 + 32 = 98,6 ºF.

Para grados centígrados negativos. Ejemplo: -15°C.

-15 x 9/5 = -135/5 = -27 // -27 + 32 = 5°F.

Tabla de conversión de ºC a ºF

° C	° F	° C	° F	° C	° F	° C	° F	° C	° F	° C	° F
-15	5	-6	21,2	3	37,4	12	53,6	21	69,8	30	86
-14	6,8	-5	23	4	39,2	13	55,4	22	71,6	31	87,8
-13	8,6	-4	24,8	5	41	14	57,2	23	73,4	32	88,6
-12	10,4	-3	26,6	6	42,8	15	59	24	75,2	33	91,4
-11	12,2	-2	28,4	7	44,6	16	60,8	25	77	34	93,2
-10	14	-1	30,2	8	46,4	17	62,6	26	78,8	35	95
-9	15,8	0	32	9	48,2	18	64,4	27	80,6	36	96,8
-8	17,6	1	33,8	10	50	19	66,2	28	82,4	37	98,6
-7	19,4	2	35,6	11	51,8	20	68	29	84,2	38	100,4

Tabla de conversión de kilogramos a libras

KILOGRAMOS	LIBRAS	KILOGRAMOS	LIBRAS	KILOGRAMOS	LIBRAS	KILOGRAMOS	LIBRAS
		20	44.09	50	110,23	80	176.36
0,1	0,220	21	46.29	51	112.43	81	178.57
0,2	0,440	22	48.50	52	114.64	82	180,77
0,3	0,661	23	50,70	53	116.84	83	182.98
0,4	0,881	24	52.91	54	119.04	84	185.18
0,5	1.102	25	55.11	55	121.25	85	187.39
0,6	1.322	26	57.32	56	123.45	86	189.59
0,7	1.543	27	59.52	57	125.66	87	191.80
0,8	1.763	28	61.72	58	127.86	88	194.00
0,9	1.984	29	63.93	59	130,07	89	196.21
1	2.20	30	66.13	60	132.27	90	198.41
2	4.40	31	68.34	61	134.48	91	200,62
3	6.61	32	70,54	62	136.68	92	202.82
4	8.81	33	72.75	63	138.89	93	205.02
5	11.02	34	74.95	64	141.09	94	207.23
6	13.22	35	77.16	65	143.30	95	209.43
7	15.43	36	79.36	66	145.50	96	211.64
8	17.63	37	81.57	67	147.70	97	213.84
9	19.84	38	83.77	68	149.91	98	216.05
10	22.04	39	85.98	69	152.11	99	218.25
11	24.25	40	88.18	70	154.32	100	220,4
12	26.45	41	90,38	71	156.52	200	440,9
13	28.66	42	92.59	72	158.73	300	661.3
14	30,86	43	94.79	73	160,93	400	881.8
15	33.06	44	97.00	74	163.14	500	1102.3
16	35.27	45	99.20	75	165.34	600	1322.7
17	37.47	46	101.41	76	167.55	700	1543.2
18	39.68	47	103.61	77	169.75	800	1763.6
19	41.88	48	105.82	78	171.96	900	1984.1
		49	108.02	79	174.16	1000	2204.6

Tabla de conversión de yardas, pies y pulgadas al sistema métrico decimal y viceversa

De	a	Multiplicar por
milímetros	pulgadas	0,03937
centímetros	pulgadas pies	0,3937 0,0328
metros	pulgadas pies yardas	39,37 3,28 1,09
yardas	metros pies pulgadas	0,914 3 36
pies	centímetros pulgadas yardas	30,480 12 0,333
pulgadas	centímetros pies yardas	2,540 0,833 0,0227

Tabla de equivalencias de medidas caseras

Las cantidades son aproximadas.

PARA LÍQUIDOS	
Una cucharadita de café	5 mL
Una cucharadita de postre	10 mL
Una cucharada sopera	15 mL
Una copa de vino o tacita	100 mL
Un vaso de agua	150 mL
Un cacillo	150 mL
Una taza de desayuno	250 mL
Un tazón grande	400 mL

PARA SÓLIDOS	
Una cucharadita de postre	10 g
Una cucharada rasa	20 g
Una cucharada colmada	25 g
Una tacita	100 g

Sistema métrico decimal

En el pasado, cada país y en algunos casos cada región seguían unidades de medidas diferentes, esta diversidad dificultó las relaciones comerciales entre los pueblos. Para acabar con esas dificultades, en 1792, la Academia de Ciencias de París propuso el Sistema Métrico Decimal. Progresivamente fue adoptado por todos los países, a excepción de los de habla inglesa. En España su empleo es oficial desde 1849, aunque, sobre todo en el ámbito agrario, ha coexistido con las medidas tradicionales.

Otras medidas en desuso

1 arroba = 11,5 kilogramos

1 libra = 16 onzas = 453,59 gramos.

1 onza = 28,349 gramos.

1 cuarto = ½ fanega = 6 celemines.

1 cuartillo (medida castellana para líquidos) = 0,512 Litros.

1 azumbre = ¼ de cuartillo.

Fanega = 12 celemines.

Cuartilla = ¼ de fanega = 3 celemines.

4 cuartillos = 1 celemín (capacidad: 4,6 L) y (superficie: 537 m^2, era la superficie de siembra de un celemín de trigo).

En la región de La Mancha se utilizaba para líquidos: vino, leche, aceite... el cuartillo. Equivalente a ¼ de litro. Siendo la panilla = ½ cuartillo = 0,129 L.

Conversión del peso corporal a área de superficie corporal

Determinados fármacos empleados en experimentación animal, entre ellos la mayoría de los utilizados en quimioterapia, tienen escaso margen terapéutico, es decir, la dosis tóxica se encuentra muy cerca de la dosis clínica. Por ello, es muy importante realizar el cálculo de administración de estos fármacos de la forma más precisa posible. Para aumentar esta precisión, la dosis de muchos de ellos se basa en el área de superficie corporal, ya que se considera que esta referencia refleja mejor el tamaño corporal metabólico que el peso.

La fórmula de conversión es relativamente compleja y se ha establecido sobre todo para perros, gatos y caballos, variando el factor implicado en la misma.

Para el perro: m^2 (s.c.) = $10{,}1 \times (p.v.)^{2/3} / 10^4$

Para el gato: m^2 (s.c.) = $(p.v.)^{2/3} / 10^3$

Para el caballo: m^2 (s.c.) = $10{,}5 \times (p.v.)^{2/3} / 10^4$

s.c.- superficie corporal.

p.v.- peso corporal en gramos.

Se expone una tabla de conversión de valores, para el perro y el gato, internacionalmente aceptados.

Perros				Gatos	
kg	m2	kg	m2	kg	m2
0,50	0,06	33	1,03	2,0	0,159
1	0,10	34	1,05	2,5	0,184
2	0,15	35	1,07	3,0	0,208
3	0,20	36	1,09	3,5	0,231
4	0,25	37	1,11	4	0,252
5	0,29	38	1,13	4,5	0,273
6	0,33	39	1,15	5	0,292
7	0,36	40	1,17	5,5	0,311
8	0,40	41	1,19	6	0,330
9	0,43	42	1,21	6,5	0,348
10	0,46	43	1,23	7	0,366
11	0,49	44	1,25	7,5	0,383
12	0,52	45	1,26	8	0,400
13	0,55	46	1,28	8,5	0,416
14	0,58	47	1,30	9	0,432
15	0,60	48	1,32	9,5	0,449
16	0,63	49	1,34	10,0	0,464
17	0,66	50	1,36		
18	0,69	52	1,41		
19	0,71	54	1,44		
20	0,74	56	1,48		
21	0,76	58	1,51		
22	0,78	60	1,55		
23	0,81	62	1.62		
24	0,83	64	1,65		
25	0,85				
26	0,88				
27	0,90				
28	0,92				
29	0,94				
30	0,96				
31	0,99				
32	1,01				

Prefijo de las Unidades del Sistema Internacional

Prefijo				Símbolo
atto	1.000.000.000.000.000.000			a
femto	1.000.000.000.000.000			f
pico	1.000.000.000.000			p
nano	1.000.000.000			n
micro	1.000.000			Q
mili	1.000			m
centi	100			c
deci	10			d
unidad		1		-
deca			0,1	da
hecto			0,01	h
kilo			0,001	k
miria			0,000.1	ma
mega			0,000,001	M
giga			0,000,000,001	G
tera			0,000,000,000,001	T
peta			0,000,000,000,000,001	P
exa			0,000,000,000,000,000,001	E

Tabla de equivalencias de edad humana y del perro

Esta equivalencia es realmente artificial y no puede considerarse como rigurosa.

A título informativo:

Razas pequeñas:

Los dos primeros años, la proporción entre la edad humana y la edad del perro, podría establecerse en 1:5

Los años siguientes en 1:6

Razas grandes:

Los dos primeros años: 1:6

Los años siguientes: 1:7

ANÉXO LEGISLACIÓN

Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos. Diario Oficial n.° L 276 de 20/10/2010 p. 0033 – 0079.

Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. INCLUYENDO LA DOCENCIA (BOE núm. 34, de 08 DE FEBRERO de 2013).

Ley 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio.n (BOE núm. 268 de 8 de nov de 2007).

Legislación relativa a protección animal (bienestar animal) en las Comunidades Autónomas

Andalucía

- Ley 11/2003, de 24 de noviembre, de Protección de los Animales. (BOJA n.º 237, de 10 de diciembre de 2003).
- Decreto 142/2002, de 7 de mayo, por el que se crea y regula el Registro de establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales de experimentación y otros fines científicos. (BOJA n.º 55 de 11 de mayo de 2002).
- Decreto 199/2005, de 20 de septiembre, por el que se modifica el Decreto 142/2002, de 7 de mayo (BOJA 189).

Aragón

- Ley 11/2003, de 19 de marzo, de protección animal, de la Comunidad Autónoma de Aragón. (BOA n.º 35, de 26 de marzo).
- Orden de 25 de agosto de 1988, del Departamento de Agricultura, Ganadería y Montes, por la que se dictan normas sobre protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos. (BOA de 14 de septiembre de 1988).
- Orden de 20 de abril de 2006, del Departamento de Agricultura y Alimentación, por la que se convoca el proceso de

homologación para el ejercicio profesional en los centros de experimentación animal y otros fines científicos.

- Decreto 239/2008, de 16 de diciembre, del Gobierno de Aragón, por el que se establecen las normas de homologación de los cursos de formación y las de acreditación de las entidades de formación, de los cuidadores y manipuladores de animales, de los adiestradores de los animales de compañía y de los animales potencialmente peligrosos. (BOA 24 de diciembre).

Cantabria

- Orden de 2 de febrero de 1989, de la Consejería de Ganadería, Agricultura y Pesca, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. (BOC de 20 de febrero de 1989).

Cataluña

- Ley 5/1995, de 21 de junio, sobre Protección de los Animales utilizados para experimentación y otras finalidades científicas. (DOGC n.º 2073 de 10 de julio de 1995).
- Decreto 214/1997, de 30 de julio, por el que se regula la utilización de animales para experimentación y para otras finalidades científicas. (DOGC n.º 2450 de 7 de agosto de 1997).
- Decreto 286/1997, de 31 de octubre, de modificación del Decreto 214/1997, de 30 de julio, por el que se regula la utilización de animales para experimentación y para otras finalidades científicas. (DOGC n.º 2518 de 14 de noviembre de 1997).
- Decreto 164/98, de 8 de julio, que modifica el Decreto de 30 de julio de 1997. (DGC de 14 de julio de 1998).
- Ley 22/2003, de 4 de julio, de protección de los animales (DOGC 3929, de 16.7.2003, BOE de 8 de agosto). Artículo 24 prohíbe la instalación, en todo el territorio de Cataluña, de granjas, centros de cría o centros de suministro de primates que tengan como objeto su reproducción o comercialización para experimentación animal.

Galicia

- Orden de 15 de septiembre de 2006 por la que se crea el Comité de Bioética de la Consellería del Medio Rural. (DOG de 21 septiembre).
- Decreto 296/2008, de 30 de diciembre, de protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, incluida la docencia, y por el que se crea el Registro de

los centros de cría, de suministradores y usuarios y la Comisión Gallega de Bienestar de los Animales de Experimentación. (DOG de 16 de enero).

Comunidad de Madrid

- Orden de 4 de agosto de 1989 del Consejero de Agricultura y cooperación por la que se dan normas sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. (BOCM de 24 de agosto de 1989).

Comunidad Foral de Navarra

- Orden Foral de 5 de agosto de 1991, del Consejero de Agricultura, Ganadería y Montes, sobre protección de los animales utilizados en experimentación y fines científicos en la CF de Navarra (BON del 23 de agosto de 1991).

Comunidad Valenciana

- Decreto 13/2007, de 26 de enero, del Consell, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. (DOCV 5439, del 30.01.2007).

País Vasco

- Orden de 25 de junio de 1991, del Consejero de Agricultura y Pesca, por la que se dictan normas sobre protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos. (BOPV 136, del 4 de julio).

Han colaborado en la redacción de este manual

- D. Ángel Aguilera Martínez. General de brigada veterinario
- D. Luis Ángel Moreno Fernández-Caparrós. General de brigada veterinario
- D. Jesus Diaz Regañón. Teniente coronel veterinario
- D. Juan Alberto Galán Torres. Coronel veterinario
- D. Enrique Tabanera de Lucio. Teniente coronel veterinario
- D. Pablo Arias Sanz. Comandante veterinario
- D. Manuel Chamorro Sancho. Comandante veterinario
- D. Javier Castro Urda. Comandante veterinario
- D. Carlos Gutiérrez Ortega. Doctor en Ciencias Biológicas
- D. José Luis Arceiz López. Teniente coronel veterinario
- Doña Cristina Sánchez Alonso. Capitan veterinario.
- Doña Paula García López. Teniente veterinario.
- D. Pascual de Vega Teran. Comandante veterinario